

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**IMPORTANCIA ACTUAL DE LA BACTERIEMIA POR
“STAPHYLOCOCCUS AUREUS” EN UN HOSPITAL
UNIVERSITARIO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Antonio Lalueza Blanco

Bajo la dirección de los doctores
José María Aguado García y Rafael Sanjuán Garrido

Madrid, 2008

• **ISBN: 978-84-692-1079-6**

©Antonio Lalueza Blanco, 2008

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina



**IMPORTANCIA ACTUAL DE LA
BACTERIEMIA POR
STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN
UN HOSPITAL UNIVERSITARIO**

Tesis Doctoral

Antonio Lalueza Blanco

Madrid 2007

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

**IMPORTANCIA ACTUAL DE LA
BACTERIEMIA POR
STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN
UN HOSPITAL UNIVERSITARIO**

Tesis Doctoral

Antonio Lalueza Blanco

**Directores de Tesis: Profesor José María Aguado García
Dr. Rafael Sanjuán Garrido**

Madrid 2007

“Si la licenciatura en Medicina fuera la culminación del aprendizaje, ¡qué triste sería para el médico y qué angustioso para los pacientes! En esta profesión más que en ninguna se puede aplicar el pensamiento de Platón: “la educación es un proceso continuado a lo largo de la vida”. La Universidad da al hombre su dirección, le apunta un camino y le proporciona un mapa bastante incompleto para el viaje, pero nada más”.

W. Osler. 1900.

A Nere

A mis padres

A mi hermano

A mis abuelos

Aún me queda mucho por aprender.

Aquí concluye una etapa fundamental en mi formación que sin duda ha dejado una huella imborrable gracias a todas aquellas personas que me han enseñado a caminar profesional y humanamente.

Hoy recuerdo con cariño la ilusión que mis abuelos demostraron durante los estudios en la facultad. Ojalá pudieran estar aquí para contarles lo gratificante que es este trabajo. Ojalá pudiera agradecerles el amor que me han hecho sentir.

Gracias a mis padres, ejemplo de entrega constante hacia sus hijos. Sin duda su generosidad, cariño y aliento constante han hecho sencilla nuestra vida, permitiéndonos avanzar día a día, siguiendo su consejo, ser responsables en el trabajo, esforzándose en hacerlo de la mejor manera posible. Sin duda esta tesis es un pequeño tributo a todos estos años.

Gracias a mi hermano, Alejandro, con quien tantos maravillosos años he compartido. Gracias por tu cariño. Sé que, aunque geográficamente estés lejos, nos tenemos muy cerca en el corazón, y eso me supone una gran ayuda.

Gracias a Nere, quien me brinda cada día lo mejor que lleva dentro. Gracias por tu amor y tu paciencia conmigo. No sabes cuánto me alegro de haber compartido todos estos años contigo. Sabes, además, que no puedo olvidarme de tu aita.

Gracias al Dr. Aguado que me ha permitido aumentar mi formación como internista, dándome la oportunidad de iniciarme en el mundo de las Enfermedades Infecciosas y de la investigación en Medicina; sin su crítica ni su estímulo este proyecto nunca hubiera concluído. Gracias al Dr. Sanjuán, por su ayuda en este trabajo, fundamentalmente por su apoyo metodológico. Gracias al Dr. Lizasoain por su complicidad en la práctica clínica de cada día, por su apoyo y confianza. Gracias al Dr. López Medrano por su serenidad y sabiduría. Gracias a la Dra. D. Pedroche, quien tanto me apoyó para que me pudiese formar en este mundo tan apasionante, demostrándome su confianza.

Gracias a todos aquellos adjuntos que me han enseñado de medicina y del trato con el paciente, permitiéndome crecer con la humildad de quien se inicia en este arte tan noble. Gracias al Dr. Pozuelo, al Dr. González y al Dr. Costa.

Gracias a todos los residentes que han estado presentes cada día de mi formación. Jamás sabrán lo mucho que me han enseñado y lo mucho que me siguen estimulando. Un auténtico honor.

Gracias a todas las personas que con su aliento me han ayudado a finalizar este trabajo.

A todos, gracias.

I. Índice.

I. ÍNDICE	1
1. ÍNDICE DE TABLAS	5
2. ÍNDICE DE FIGURAS	7
II. INTRODUCCIÓN	8
1. CONCEPTO DE BACTERIEMIA NOSOCOMIAL	11
1.1. Epidemiología	11
1.2. Evolución de la bacteriemia	13
2. BACTERIEMIA ASOCIADA A CATETER VENOSO	13
2.1. Epidemiología de la bacteriemia por catéter	14
2.2. Manejo de la bacteriemia por catéter venoso	16
3. BACTERIEMIA POR <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	22
3.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	22
3.1.1. Definición taxonómica	22
3.1.2. Factores de agresividad	24
3.1.3. Mecanismo de resistencia al tratamiento	28
3.2. Epidemiología de la bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	29
3.2.1. General	29
3.2.1. Estado de portador	31
3.2.2. Bacteriemia comunitaria y adquirida en el hospital	32
3.2.3. Bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin-resistente	33
3.2.3.1. Epidemiología de la infección por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin-resistente	33
3.2.3.2. Colonización por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin-resistente	36
3.2.3.3. Manifestaciones clínicas de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin-resistente	37
3.2.3.4. Mortalidad debida a <i>Staphylococcus aureus</i> meticilin-resistente	38
3.2.4. Bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> en poblaciones especiales	39
3.2.4.1. Pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana	39
3.2.4.2. Pacientes portadores de transplante de órgano sólido	40
3.2.4.3. Pacientes onco-hematológicos	41
3.2.4.4. Pacientes en diálisis	42
3.2.4.5. Adictos a drogas por vía parenteral (ADVP)	43
3.3. Factores de riesgo para la bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	44
3.3.1. Catéteres intravenosos	44
3.3.2. Portadores nasales de <i>Staphylococcus aureus</i>	44
3.3.3. Otros factores de riesgo	45
3.4. Síndromes clínicos por <i>Staphylococcus aureus</i>	46
3.4.1. Bacteriemia asociada a catéter	47
3.4.2. Infección osteoarticular	48
3.5. Pronóstico de la bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	48
3.5.1. Factores de riesgo para bacteriemia complicada	49
3.5.1.1. Factores generales	49
3.5.1.2. Importancia de la adecuación del tratamiento	51
3.5.2. Clínica de la bacteriemia complicada por <i>Staphylococcus aureus</i>	52
3.5.2.1. Endocarditis infecciosa	52
3.5.2.2. Infección osteoarticular	53
3.5.2.3. Otras localizaciones metastásicas	54
3.5.3. Recurrencia de la infección	55
3.5.3.1. Importancia de la adecuación del tratamiento en la recurrencia de la infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	56

3.5.4. Mortalidad.....	57
3.5. <i>Prolongación del ingreso hospitalario. Implicaciones farmacoeconómicas.</i>	59
3.5.1. Implicaciones económicas.....	59
3.5.2. Reducción de costes derivados. Papel de la medicación oral y de los hospitales de día.....	62
III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	63
IV. HIPÓTESIS.	66
V. OBJETIVOS.	68
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.	70
1. TIPO DE ESTUDIO.	71
2. CRITERIOS DE INCLUSION.	71
3. VARIABLES DEL ESTUDIO.	72
3.1. <i>Relación de variables recogidas en el análisis.</i>	72
3.2. <i>Metodología de recogida de la información.</i>	73
4. PROCEDIMIENTOS MICROBIOLÓGICOS.	75
5. DEFINICIONES.....	76
5.1. <i>Factores de riesgo</i>	76
5.2. <i>Ingreso hospitalario y complicaciones.</i>	77
5.3. <i>Tiempos clínicos.</i>	82
6. ANALISIS ESTADISTICO.	86
6.1. <i>Estudios realizados.</i>	86
6.2. <i>Método estadístico.</i>	86
VII. RESULTADOS.	89
1. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION. ESTUDIO DEL INGRESO HOSPITALARIO.	90
1.1. <i>Descripción de la población general del estudio.</i>	90
1.1.1. Epidemiología.....	92
1.1.2. Estudio microbiológico.....	92
1.1.3. Principales focos de la bacteriemia de la cohorte.	94
1.2. <i>Evolución de la bacteriemia. Mortalidad hospitalaria.</i>	96
1.2.1. Aspectos clínicos del episodio de bacteriemia.....	96
1.2.2. Instauración del tratamiento y complicaciones derivadas del mismo.	97
1.2.3. Mortalidad intrahospitalaria.....	99
1.2.3.1. Mortalidad intrahospitalaria global.....	101
1.2.3.2. Mortalidad intrahospitalaria relacionada.....	103
2. IMPLICACIONES CLINICAS Y FARMACOECONOMICAS DE LA BACTERIEMIA ASOCIADA A CATETER POR <i>S. AUREUS.</i>	105
2.1. <i>Características generales de la población con bacteriemia asociada a catéter.</i>	105
2.1.1. Manejo de la bacteriemia por catéter.....	106
2.2. <i>Bacteriemia por catéter complicada.</i>	109
2.3. <i>Complicaciones derivadas de la prolongación de la estancia hospitalaria.</i>	116
2.4. <i>Mortalidad intrahospitalaria de la bacteriemia por catéter por Staphylococcus aureus.</i>	117
2.4.1. Mortalidad directamente relacionada con la bacteriemia por catéter.....	119
2.4.2. Mortalidad global en el grupo de bacteriemia por catéter.....	121
2.5. <i>Implicaciones económicas y sanitarias de la bacteriemia por catéter por Staphylococcus aureus.</i>	123
2.5.1. Incremento de la estancia hospitalaria.....	123

2.5.2. Incremento del coste derivado de la prolongación de la estancia hospitalaria.....	126
3. COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE LA COHORTE DEL ESTUDIO. IMPORTANCIA DE LA INFECCION OSTEOARTICULAR TARDIA.	128
3.1. <i>Seguimiento de la población del estudio.</i>	128
3.2. <i>Complicaciones globales de la población del estudio</i>	128
3.3. <i>Estudio de la infección osteoarticular tardía.</i>	131
VIII. DISCUSIÓN.	137
1. ASPECTOS GLOBALES DE LA BACTERIEMIA POR <i>S. AUREUS</i>	138
2. BACTERIEMIA ASOCIADA A CATETER.	142
2.1. <i>Marcadores clínicos de bacteriemia asociada a catéter complicada</i>	143
2.2. <i>Adecuación del tratamiento</i>	144
2.3. <i>Factores de riesgo de bacteriemia asociada a catéter complicada</i>	147
2.4. <i>Mortalidad</i>	148
3. COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO.....	150
4. IMPACTO ECONOMICO DE LA BACTERIEMIA POR <i>S. AUREUS</i>	151
5. COMPLICACIONES TARDIAS DE LA BACTERIEMIA POR <i>S. AUREUS</i>	153
5.1. <i>Infección metastásica osteoarticular tardía</i>	153
6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	157
IX. CONCLUSIONES.	160
X. COMUNICACIONES EN RELACIÓN CON LA TESIS	163
XI. BIBLIOGRAFÍA.	165
XII. ANEXOS.	181
1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.	182
2. DIFERENCIA DE ESTANCIA MEDIA COMPARADA CON GRD SIN INFECCION POR <i>S. AUREUS</i>	185

1. Índice de tablas.

Tabla 1. Aislamientos microbiológicos de la colonización y de la bacteriemia por catéter.	17
Tabla 2. Técnicas diagnósticas de la infección de catéter.	18
Tabla 3. Cálculo porcentual del gasto de una infección nosocomial.....	60
Tabla 4. Definiciones de la respuesta sistémica a la infección.	78
Tabla 5 . Características demográficas de la población del estudio.	91
Tabla 6. Lugar de adquisición de la bacteriemia.	92
Tabla 7. Síndromes clínicos durante el ingreso.....	95
Tabla 8. Fiebre y leucocitosis en función de la resistencia a la oxacilina.....	97
Tabla 9. Presencia de bacteriemia complicada y muerte relacionada con la infección en función del grado de sepsis.....	97
Tabla 10. Efectos adversos de la infusión del antibiótico intravenoso.....	99
Tabla 11. Evolución durante el ingreso.	100
Tabla 12. Estudio univariante de la mortalidad global de la cohorte.	102
Tabla 13. Estudio multivariante de mortalidad global durante el ingreso.	103
Tabla 14. Análisis univariado de la mortalidad relacionada durante el ingreso.	103
Tabla 15. Análisis multivariado de mortalidad directamente relacionada con la bacteriemia por <i>S. aureus</i>	104
Tabla 16. Tiempo de inicio del tratamiento en la bacteriemia por catéter.	107
Tabla 17. Características basales agrupadas por la precocidad del tratamiento.	108
Tabla 18. Evolución de la bacteriemia por catéter en función de la precocidad del tratamiento.	108
Tabla 19. Adecuación de la duración del tratamiento en la bacteriemia por catéter.....	109
Tabla 20. Duración de la fiebre tras la retirada del catéter.	109
Tabla 21. Manifestaciones de la bacteriemia por catéter complicada.	110
Tabla 22. Presencia de tromboflebitis séptica en función del tipo de catéter.....	111
Tabla 23. Características de la bacteriemia complicada frente a la no complicada.....	112
Tabla 24. Tiempo de fiebre tras la retirada del catéter periférico.	113
Tabla 25. Tiempo de fiebre tras la retirada del catéter central.	113
Tabla 26. Estudio univariante de bacteriemia complicada por catéter.....	115
Tabla 27. Estudio multivariante de bacteriemia por catéter complicada.	116
Tabla 28. Mortalidad relacionada con la bacteriemia por catéter.....	118
Tabla 29. Estudio univariante de la mortalidad relacionada con la bacteriemia por catéter.	120
Tabla 30. Estudio multivariante de la mortalidad directamente relacionada con la bacteriemia por catéter.....	121
Tabla 31. Estudio univariante de mortalidad global de la bacteriemia por catéter.	122
Tabla 32. Estudio multivariante de la mortalidad global en bacteriemia por catéter.....	123
Tabla 33. Tiempos clínicos más relevantes de la cohorte global del estudio.	123
Tabla 34. Tiempos clínicos en la bacteriemia por catéter.....	124
Tabla 35. Tiempos más relevantes de la bacteriemia por catéter por SAOS.....	125
Tabla 36. Tiempos más relevantes de la bacteriemia por catéter por SAOR.	125
Tabla 37. Cálculos de tiempos clínicos en función de la resistencia a oxacilina.....	125
Tabla 38. Coste estimado de la bacteriemia por catéter.	127
Tabla 39. Seguimiento de la cohorte.	128
Tabla 40. Características basales de la infección metastásica osteoarticular.....	132

Tabla 41. Tratamiento durante el ingreso en los pacientes con infección osteoarticular metastásica tardía.	133
Tabla 42. Estudio univariante de la infección metastásica osteoarticular tardía.....	134
Tabla 43. Descripción de los pacientes con infección osteoarticular tardía.	135
Tabla 44. Descripción de los pacientes con infección osteoarticular tardía (continuación).	136

2. Índice de figuras.

Figura 1. Biofilm producido por <i>Staphylococcus</i> .	16
Figura 2. Algoritmo del manejo de la bacteriemia por catéter.	19
Figura 3. Cultivo en agar sangre de la variante de pequeña colonia.	23
Figura 4. Patogénesis de la invasión tisular por <i>S. aureus</i> .	25
Figura 5. Porcentaje, sobre el total de <i>S. aureus</i> , de SAMR en infección nosocomial.	30
Figura 6. Porcentaje, sobre el total de <i>S. aureus</i> , de SAMR.	31
Figura 7. Tiempos relevantes del estudio.	85
Figura 8. Esquema de seguimiento de los pacientes del estudio.	90
Figura 9. Porcentaje de complicaciones en función de la persistencia de la bacteriemia.	94
Figura 10. Distribución de la supervivencia durante el ingreso.	100
Figura 11. Porcentaje de mortalidad según el foco primario de la bacteriemia.	101
Figura 12. Supervivencia en el ingreso de la bacteriemia asociada a catéter.	119
Figura 13. Complicaciones tardías debidas a <i>S. aureus</i> .	129
Figura 14. Supervivencia durante el seguimiento tras el alta hospitalaria.	130
Figura 15. Mortalidad de la cohorte en el estudio.	131

II. Introducción.

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en los hospitales supone, desde el punto de vista clínico, un grave problema para el médico responsable del paciente y para todos aquellos especialistas que, de una manera u otra, se ven implicados en el proceso diagnóstico o terapéutico del paciente. Además, las complicaciones derivadas de la misma conllevan una importante morbilidad y una enorme carga psicológica para el enfermo y la familia que día a día le acompaña durante la hospitalización.

Este trabajo pretende conocer las características de los pacientes con el diagnóstico de bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, fundamentalmente los que presentan una bacteriemia por catéter ya que supone una importante causa de bacteriemia nosocomial que podría ser potencialmente prevenible. Además, queremos conocer cómo se presenta esta infección en nuestro hospital y si del estudio de los signos y síntomas de los pacientes podríamos sacar alguna conclusión que permitiese predecir cómo va a evolucionar la enfermedad. Una vez establecido el diagnóstico sindrómico y evaluada la gravedad nos gustaría cuestionarnos si se trata de manera correcta a estos pacientes y si la dosis o duración insuficiente del tratamiento o si el retraso en el comienzo del mismo pueden influir en la evolución posterior de estos enfermos. Además, queremos conocer qué complicaciones se asocian al tratamiento parenteral de la bacteriemia ya que éstas podrían ser reducidas con hospitales de día o mediante formulaciones orales en pacientes seleccionados.

Además, un porcentaje importante de los enfermos seguidos en la consulta presentarán una infección tardía por *Staphylococcus aureus* debida a la recurrencia desde un foco previo o una infección metastásica tardía semanas o meses después de la bacteriemia primaria que se produjo durante el ingreso.

Intentaremos valorar tres puntos fundamentales que nos pongan en antecedentes del problema. Por una parte, la importancia a nivel mundial y en nuestro medio de la infección nosocomial. Dado que una de las infecciones intrahospitalarias más frecuentes es la bacteriemia por catéter, estudiaremos más a fondo el consenso existente en cuanto a etiología, diagnóstico y tratamiento de la misma, permitiéndonos establecer unas pautas de adecuación del tratamiento. Por

otra parte, profundizaremos en el conocimiento de *Staphylococcus aureus* como microorganismo para intentar explicar su agresividad desde el punto de vista fisiopatológico y la capacidad del mismo para la latencia y recidiva posterior. En este apartado describiremos los factores de riesgo establecidos en la infección por *Staphylococcus aureus* y la creciente importancia de *Staphylococcus aureus* oxacilín-resistente de la comunidad como origen de infecciones graves. Una vez establecidas la bases de la infección nosocomial y de la patogenicidad de *Staphylococcus aureus* podremos comprender y cuantificar la importancia sociosanitaria de ambas ya que el coste humano (morbi-mortalidad) y económico (incremento de la estancia hospitalaria) de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* es muy elevado.

1. Concepto de bacteriemia nosocomial.

Se considera que una infección es nosocomial si el primer hemocultivo positivo se obtiene pasadas 48 horas desde el ingreso hospitalario y no existe evidencia clínica de infección al ingreso (1).

1.1. Epidemiología.

Al menos un 5% de los pacientes que ingresan en un hospital en los Estados Unidos desarrollarán a lo largo del ingreso una infección nosocomial, falleciendo por ello 88.000 pacientes al año (2).

En un estudio llevado a cabo por el National Nosocomial Infections Surveillance System entre 1980 y 1989 (3) en 124 hospitales, se identificaron más de 25.000 infecciones bacteriémicas primarias con una tasa de bacteriemia por cada 1000 altas que oscilaba entre el 1,3 en los hospitales más pequeños (menos de 200 camas) y el 6,5% en los grandes hospitales docentes.

En el periodo comprendido entre 1980 y 1989 se ha observado un incremento significativo en las bacteriemias debidas a *Staphylococcus coagulasa* negativos, *Staphylococcus aureus*, *Enterococos* y *Candida* spp., mientras que se han mantenido estables las debidas a bacilos gram negativos (3).

En el estudio Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance (SCOPE) (4) llevado a cabo en 49 hospitales norteamericanos, se detectaron durante los 7 años de seguimiento un total de 24.179 casos de bacteriemia nosocomial, lo que representó un total de 60 casos por cada 100.000 admisiones hospitalarias. De estas infecciones el 51% ocurrieron en las Unidades de Cuidados Intensivos. En estas unidades, los dispositivos intravasculares fueron los factores predisponentes más frecuentes; un 72% de los pacientes era portador de un catéter venoso central, un 35% un catéter venoso periférico y un 16% un catéter arterial; una incidencia muy superior a la presencia de catéteres urinarios que se dio en el 46% de los pacientes. La estancia media previa al desarrollo de la infección nosocomial fue entre 12 y 26 días, siendo la mortalidad cruda del 27%.

Un 87% de las infecciones nosocomiales fueron monomicrobianas, con un 65% de casos por organismos grampositivos, seguido de los gramnegativos con un 25%, los hongos constituyeron el 9,5%. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus coagulasa negativo* (31% de los casos), seguido de *Staphylococcus aureus* (20%), *enterococos* (9%) y *Candida spp* (9%). El intervalo medio entre el ingreso y el comienzo de la infección fue de 13 días en los casos debido a *Escherichia coli*, 16 días para *S. aureus*, 22 días para *Candida spp* y *Klebsiella spp* y 23 días para los enterococos. Las especies que más frecuentemente produjeron infecciones en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos fueron: *Pseudomonas spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp* y *Acinetobacter spp* ($P<.001$).

En nuestro país, en el periodo comprendido entre 1990 y 1997 se produjo una disminución de la prevalencia de pacientes con infección nosocomial del 8,5% al 6,9%, con una tendencia estacionaria en torno al 6,7% del total de ingresados desde entonces, siendo del 6,9% en 2005 (5). En 2005, la prevalencia de infección nosocomial fue del 37% en las unidades de cuidados intensivos, muy superior a la del resto de áreas asistenciales (médicas, quirúrgicas y pediátricas) que no superaron, cada una de ellas, el 10%. En el año 2005, la localización más frecuente de infección nosocomial fue el aparato respiratorio (21,7%), seguida de la infección de la herida quirúrgica (21,3%), de las infecciones urinarias (20,8%) y de las bacteriémicas (15,9%). Los microorganismos más frecuentes en el medio hospitalario en nuestro país siguen siendo los gramnegativos (51,2% del total), seguido de los grampositivos (38,3% del total). Agregando los resultados del periodo 1990-2005, el microorganismo más frecuente en el medio hospitalario sigue siendo *Escherichia coli* (16,6%), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (10,5%), *Staphylococcus aureus* (9,7%), *Staphylococcus coagulasa negativo* (9,6%), *Enterococcus sp* (5,8%) y *Candida albicans* (4,1%).

Otro de los aspectos de interés es el progresivo aumento de cepas resistentes en los últimos años. Así, desde el año 1995 al 2001 ha aumentado del 2 al 60% los *E. faecium* resistentes a vancomicina, del 12 al 29% las *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a ceftazidima. Hasta un 40% de *E. coli* es resistente a

ampicilina, ampicilina-sulbactam y a piperacilina. De igual modo las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina han aumentado del 22 al 57% (4).

1.2. Evolución de la bacteriemia.

A finales de la década de los años 70, se estimaba que ocurrían 160.000 casos de sepsis anuales en los Estados Unidos (6, 7); desde entonces el incremento ha sido progresivo, con una estimación actual de 650.000 casos/año en este país. Este incremento conlleva una mortalidad de 100.000 pacientes/año (7, 8). En un estudio retrospectivo, la incidencia de sepsis grave es de 3 casos por cada 1000 personas y del 2% del total de pacientes ingresados en un hospital (8), siendo el coste estimado de 22.000 dólares por paciente.

Aunque la incidencia de sepsis ha aumentado un 8% anual desde 1979 al 2000, la mortalidad hospitalaria ha disminuido desde el 28% al 18% (7). Esta mortalidad es muy diferente en función de la localización de la misma, estimándose del 50% en los casos de sepsis de origen desconocido, abdominal o pulmonar, frente a un 14-38% en las sepsis secundarias a infección del catéter (14% para *Staphylococcus* coagulasa negativo, 30% para *Enterococcus* sp, 38% para *Candida* sp y *Pseudomonas* sp).

En las Unidades de Cuidados Intensivos la sepsis supone aproximadamente el 8% de los ingresos con una mortalidad del 60% (9).

2. Bacteriemia asociada a catéter venoso.

Se estima que en Estados Unidos se insertan más de 150 millones de catéteres venosos anuales, incluyendo más de 5 millones de catéteres venosos centrales y de arteria pulmonar. Este hecho condiciona, al menos, unos 400.000 episodios anuales de bacteriemia relacionada con catéter, siendo los catéteres venosos centrales los dispositivos intravasculares más frecuentes en las bacteriemias nosocomiales por catéter; estimándose que ocurren más de 250.000 episodios al año en Estados Unidos (10, 11).

En nuestro país, el factor de riesgo extrínseco para la infección nosocomial más frecuente es el catéter periférico, con una prevalencia de exposición al mismo del 54% en 2005, muy superior al 18% del año 1990 (5). La prevalencia de exposición a catéteres centrales de inserción periférica se mantiene estable en torno al 3,5% en los últimos 15 años, mientras que la prevalencia de exposición a catéteres centrales ha aumentado desde el 3,5% al 7% en este tiempo (5).

Aunque la mortalidad de la bacteriemia nosocomial se sitúa en el 25%, los casos secundarios a un catéter vascular tienen mejor pronóstico ya que el foco es más fácil de erradicar (en algunos estudios hasta el 90% de los catéteres infectados han sido retirados en menos de 72 horas (12)) y el agente etiológico más frecuente suele ser *Staphylococcus coagulasa negativo*, menos agresivo que *S. aureus*, *Candida* sp y bacilos gramnegativos.

La infección del catéter es más frecuente en los dispositivos fabricados con cloruro de polivinilo o polietileno que en los de teflón o poliuretano y en la localización yugular o femoral más que en la subclavia (20 episodios por cada 1000 días de catéter femoral frente a 3,7 en la subclavia) (13).

2.1. Epidemiología de la bacteriemia por catéter.

En el estudio español de prevalencia de infecciones nosocomiales (EPINE) la bacteriemia asociada a catéter supone la cuarta infección nosocomial más frecuente, con una prevalencia en la población general hospitalaria de 0,3 episodios por cada 100 pacientes (5). Este porcentaje es mayor en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos, donde alcanza una incidencia de 2,2 episodios por cada 1000 días de cateterización, según se recoge en el estudio ENVIN-UCI (14).

En las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), donde la mayoría de los pacientes tienen canalizadas vías centrales, se estima que la bacteriemia relacionada con catéter es de 5,2 casos por cada 1000 ingresos, lo que equivale a un caso por cada 1000 catéter-día (12). Estas cifras son más elevadas en las unidades de quemados, donde se sitúa en 10 casos por 1000 días de catéter (15). El

catéter venoso central es el origen del 87% de los casos de bacteriemia primaria (16). En estos pacientes las bacterias grampositivas representan el 64,5% de los aislamientos, seguido de los gramnegativos (25%) y de *Candida* sp (9,7%); siendo *Staphylococcus* coagulasa negativo el microorganismo más frecuentemente aislado (43%), seguido de *Enterococo* (10,6%), *Staphylococcus aureus* (10%), *Candida* sp (9,7%) y *Enterobacter* sp (6%). El 45% de las cepas aisladas de *S. aureus* fueron resistentes a la meticilina (12). En estas unidades la bacteriemia por catéter implica una prolongación de la estancia en UCI entre 5 y 8 días y un incremento en la estancia hospitalaria total entre 7 y 24 días (12, 17, 18). Cuando las tasas de mortalidad se comparan con controles con la misma patología e índice APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) similar no parece apreciarse un exceso de mortalidad directamente atribuido a la bacteriemia por catéter.

Los factores de riesgo que se han asociado con la bacteriemia por catéter, globalmente, son la localización del catéter, duración, tipo de material del catéter, condiciones en las que se realizó la inserción, cuidados del catéter e indemnidad de la piel en la que se realiza la cateterización.

En presencia de catéteres periféricos, los factores de riesgo para bacteriemia son: la inserción en extremidades inferiores mayor que en las superiores (19), flexura del codo mayor que la mano, cateterización superior a las 72 ó 96 horas (20) y los catéteres de polivinilo o polietileno más que los de teflón (21, 22).

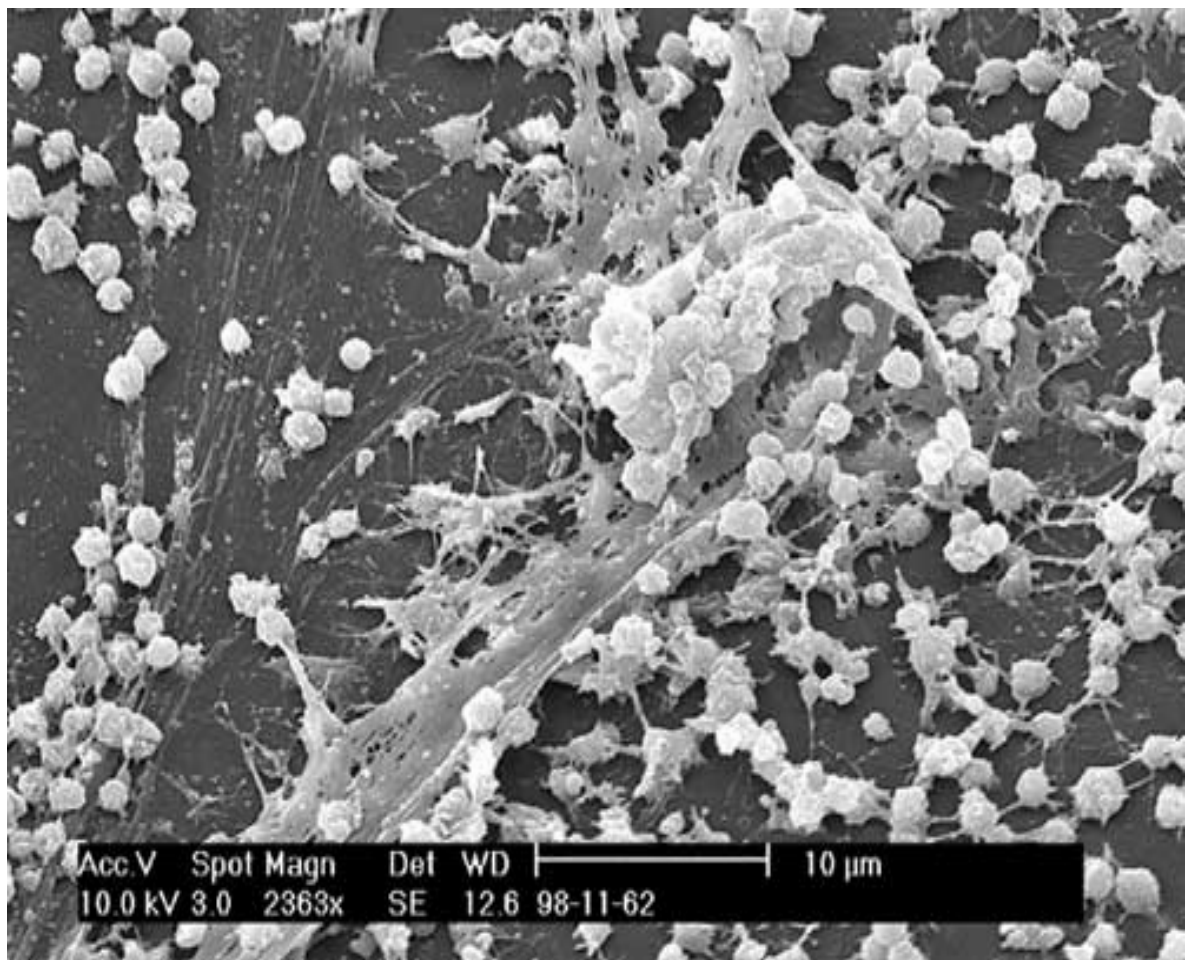
Para los catéteres centrales se ha visto que los factores de riesgo para bacteriemia son: los yugulares más que los subclavios (19, 23), cateterizaciones repetidas (23), presencia de un foco séptico de cualquier localización (19, 23), catéteres no tunelizados (24), los tunelizados más que los sistemas implantables totales (25, 26), la inserción del catéter con medidas subóptimas de asepsia (27, 28) y los catéteres no impregnados con antisépticos o con antibióticos (29-32).

Respecto a los cuidados del catéter se ha visto que la desinfección local con clorhexidina al 2% tiene menos riesgo de infección local y de bacteriemia asociada con catéter que la utilización de povidona yodada y alcohol al 70% (33).

2.2. Manejo de la bacteriemia por catéter venoso.

Los microorganismos en la superficie del catéter pueden adoptar dos formas: una de ella es mediante la formación de una biocapa (*biofilm*) debida a la producción de una sustancia mucosa extracelular (*slime*) compuesta de exopolisacáridos, mientras que la otra forma sería libre sobre la superficie del catéter. Los microorganismos son capaces de formar el *biofilm* a las 24 horas de la inserción del catéter debido a un mecanismo inicial de interacción hidrofóbica y de adherencia posterior a proteínas depositadas sobre la superficie del catéter. En el *biofilm*, los microorganismos permanecen metabólicamente activos y con elevada resistencia a los antibióticos, especialmente a los glicopéptidos, y a los mecanismos de defensa del huésped como los fagocitos y los anticuerpos.

Figura 1. Biofilm producido por *Staphylococcus*.



Microscopía electrónica de un biofilm de *Staphylococcus* en la superficie interior de un dispositivo endovascular. Fotografía de Janice Carr, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA. Disponible en: www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no2/donlan.htm.

Habitualmente los microorganismos entran al torrente sanguíneo a través del punto de inserción del catéter en la piel, por lo que los microorganismos más frecuentes suelen ser *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus* sp y *Corynebacterium* sp y microorganismos que colonizan las manos del personal sanitario como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*. Existe un grupo creciente de patógenos emergentes como son especies de *Micrococcus*, *Achromobacter*, micobacterias de crecimiento rápido como *Mycobacterium fortuitum* y *M. chelonae* y hongos como *Malassezia furfur*, *Rhodotorula* sp, *Fusarium* sp, *Trichosporon* sp y *Hansenula anomala* (10). En la Tabla 1, basada en diferentes estudios prospectivos, se recogen los aislamientos microbiológicos obtenidos por cultivo cuantitativo de catéteres.

Tabla 1. Aislamientos microbiológicos de la colonización y de la bacteriemia por catéter.

Microorganismo	Número (%) de catéteres asociados con	
	Colonización	Bacteriemia
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	86 (54)	7 (16)
<i>Staphylococcus aureus</i>	20 (13)	12 (27)
Enterococos	3 (2)	5 (11)
Bacilos		
Gram positivos	37 (23)	15 (34)
Gram negativos	3 (2)	0
<i>Mycobacterium chelonae</i>	0	1 (2)
<i>Candida</i> sp	9 (6)	4 (9)
Total^a	158 (100)	44 (100)

^a: La suma de los porcentajes individuales no suma 100% por redondeo.

Para el diagnóstico de la infección relacionada con el catéter se han considerado diferentes técnicas:

Tabla 2. Técnicas diagnósticas de la infección de catéter.

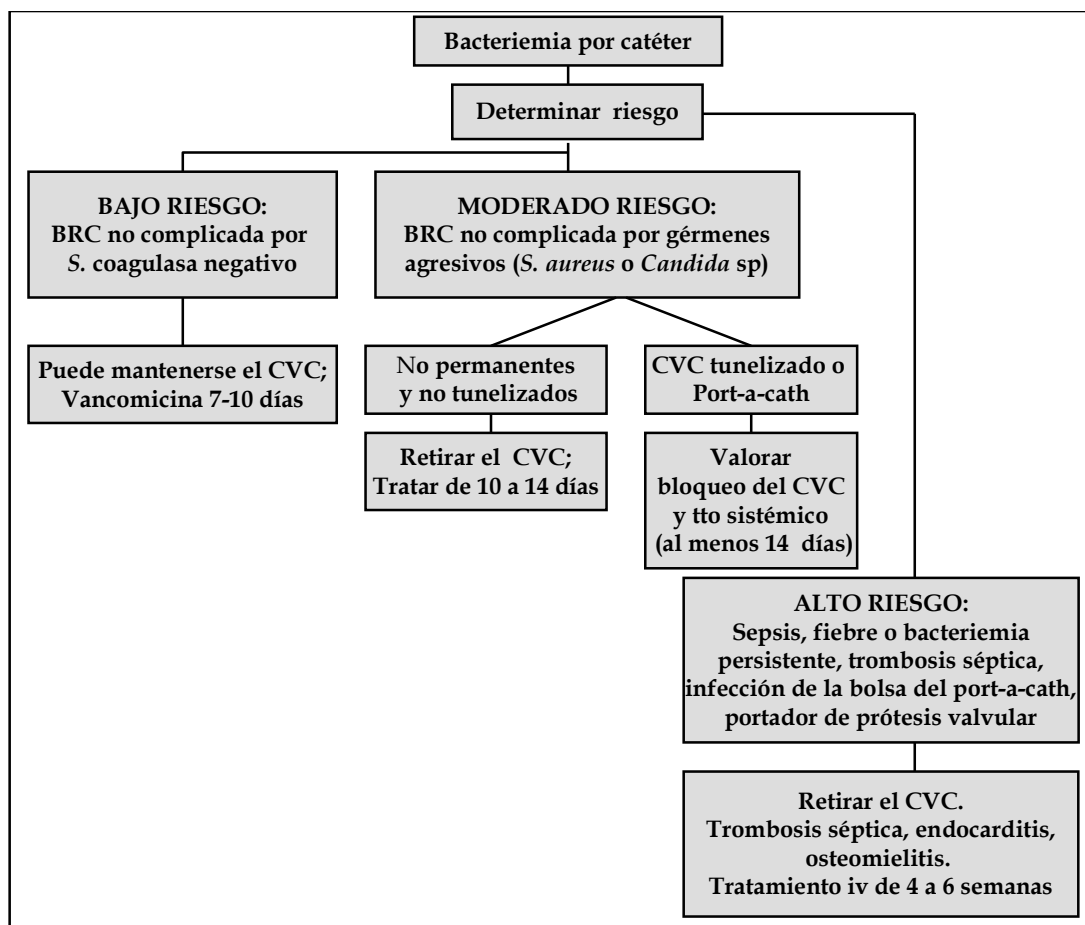
TRAS LA RETIRADA DEL CATÉTER	
Cultivo semicuantitativo (Técnica de Maki) (34)	Cultivo semicuantitativo de la punta de catéter; con una especificidad del 75% si el recuento de unidades formadoras de colonias (UFC) es igual o superior a 15. Es la técnica habitualmente utilizada en la práctica clínica.
Cultivo cuantitativo	Basada en la técnica de Cleri y simplificada por Brun Buisson (35). Consiste en la introducción del segmento distal del catéter en 1 mL de agua destilada con la recuperación de 0,1 mL que se cultiva en placa. Es positivo si se obtienen 1000 UFC, con una S del 100% y una E de 92,5%. Presenta la limitación de su complejidad técnica.
Técnicas rápidas	Tinción directa del catéter mediante Gram o naranja de acridina. Positivo si se visualiza un microorganismo por 20 campos, con una S y E del 80%.
SIN RETIRAR EL CATÉTER	
Cultivos de frotis de piel y conexión	Su interés radica en el alto VPN (93-97%); aunque su escaso VPP (35-66%) no permite el diagnóstico.
Hemocultivos cuantitativos apareados	Si el cociente de colonias (sangre aspirada de catéter/ sangre periférica) es mayor de 4 se acepta como significativo. También se acepta hallar 1 microorganismo en sangre periférica y más de 100 UFC/mL del mismo en la sangre aspirada a través del catéter (36).
Diferencia de positividad de hemocultivos apareados	Basado en que la velocidad de crecimiento bacteriano está en relación con el número de microorganismos de la muestra. Una diferencia de 120 minutos en el crecimiento entre la sangre obtenida del catéter y la de sangre periférica tiene una S del 91% y una E del 94% para el diagnóstico de bacteriemia asociada a catéter (37).
Cepillado intraluminal	Consiste en pasar un cepillo en la luz del catéter e introducirlo posteriormente en medio líquido. Permite aislar la vía intraluminal. Es significativo el crecimiento de más de 100 UFC, con una S del 95% y una E del 84%. Sin embargo, el cepillado puede inducir bacteriemia transitoria en un 6% de los pacientes (38).
Técnicas rápidas	Tinción de Gram de la piel y conexiones. Escaso VPP, aunque su alto VPN (97%) puede permitir mantener el catéter (14).

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; UFC: unidades formadoras de colonias; mL: mililitros.

La cuestión más importante en el manejo es decidir cuándo debe ser retirado el catéter. Raad (38) propone una clasificación en función del riesgo de la bacteriemia por catéter en bajo, moderado y alto riesgo; dependiendo del grado de

riesgo del microorganismo aislado y de si la bacteriemia se considera complicada o no.

Figura 2. Algoritmo del manejo de la bacteriemia por catéter.



Se considera **complicada** cuando se asocia a hipotensión o disfunción de algún órgano, o cuando la fiebre o los hemocultivos persisten más allá de 48 horas tras instaurar un tratamiento adecuado, o cuando se asocia a trombosis venosa, embolismo séptico o a infecciones graves secundarias como endocarditis o a la presencia de una infección del túnel o de la bolsa de un catéter permanente. CVC: catéter venoso central; BRC: bacteriemia relacionada con catéter; S.: *Staphylococcus*; sp: especies; tto: tratamiento; iv: intravenoso. Adaptado de Raad I (38).

En los episodios de **bajo riesgo** se podría mantener el catéter central ya que el 80% de los casos asociados a *Staphylococcus coagulans* negativo responden al antibiótico sin necesidad de retirar el dispositivo. Sin embargo en los pacientes que portan válvulas cardíacas protésicas el catéter debería retirarse. Si finalmente no se retira el catéter central, existe un riesgo del 20% de recurrencia de la bacteriemia, siendo el riesgo del 3% si se retira el catéter (10). Aunque con menos experiencia, estos criterios también se podrían aplicar a otros gérmenes de escasa agresividad como *Streptococcus* sp o *Corynebacterium* no JK (39).

En los casos de **moderado riesgo**, los catéteres temporales deberían retirarse, no existiendo consenso en si debe realizarse en todos los casos un ecocardiograma transesofágico o sólo en aquellos casos de bacteriemia complicada en la que se sospeche clínicamente una endocarditis (40-43). De todas maneras, en pacientes portadores de catéteres tunelizados que se encuentren estables y que hayan respondido al tratamiento antibiótico puede mantenerse el catéter procediendo al sellado del mismo asociado a terapia intravenosa sistémica al menos 14 días. Sin embargo, se ha visto que el mantenimiento de un catéter infectado por *Candida*, a pesar de un tratamiento correcto, es un factor de riesgo independiente de mortalidad y para la persistencia de la candidemia.

En el grupo de **alto riesgo** (incluidos los casos de infección del trayecto tunelizado) es necesario retirar el catéter en todos los casos (38).

En los casos debidos a *Staphylococcus coagulasa* negativo se considera adecuado un tratamiento de 7 días con un glicopéptido si responde inicialmente en menos de 48-72 horas (10). En los casos debido a *Staphylococcus aureus* se recomienda un tratamiento intravenoso de 10 a 14 días en aquellos casos no complicados (41, 44, 45) y de 4 semanas si la bacteriemia se complicó con tromboflebitis séptica, endocarditis u otra infección metastásica. En las infecciones por catéter debidas a *Candida* sp se debe administrar tratamiento sistémico intravenoso en todos los casos con 400 mg al día de fluconazol o 1 mg/ Kg al día de anfotericina B durante 14 días. Se ha visto que el uso de fluconazol durante 14 días tras la retirada del catéter es igual de efectiva que la anfotericina B. La vancomicina seguiría siendo el tratamiento de elección en los casos debido a bacilos gram-positivos como *Corynebacterium jeikeium* y *Bacillus* sp. Las infecciones por bacilos gramnegativos deberán tratarse entre 7 y 14 días, aunque si se opta por mantener el catéter el tratamiento debe prolongarse entre 2 y 3 semanas (10).

El bloqueo antibiótico del catéter permite salvar el catéter en el 66,5% de las ocasiones, si bien es muy variable de unos estudios a otros en función del agente etiológico y de la localización de la infección (39, 41). Esta técnica consiste en la instilación endoluminal (de 2 a 5 mL) de una solución con una concentración

antibiótica elevada mientras el catéter no está en uso (14). La vancomicina suele utilizarse a una concentración de 1-5 mg/mL, gentamicina y amikacina a 1-2 mg/mL y ciprofloxacino a 1-2 mg/mL (41). Recientemente han aparecido estudios que demuestran in-vitro que linezolid y eperezolid son más eficaces que vancomicina para eliminar el *biofilm* producido por *Staphylococcus epidermidis* (46). Otros agentes utilizados que han demostrado alta eficacia *in vitro* son la combinación minociclina-EDTA y el etanol (46).

3. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

3.1. *Staphylococcus aureus*.

3.1.1. Definición taxonómica.

Las especies del género *Staphylococcus* son cocos gram positivos que miden entre 0,5 y 1,5 μm de diámetro y que pueden aparecer formando racimos irregulares o aparecer de manera única, en parejas, tétradas o cadenas cortas. El nombre actual data de 1883 cuando Ogston utilizó por primera vez el nombre de *Staphylococcus*, que deriva del griego *staphylé* que significa racimo de uvas.

Son microorganismos no móviles, no formadores de esporas y generalmente sin cápsula con reacción catalasa positiva. Muchas especies son anaerobios facultativos.

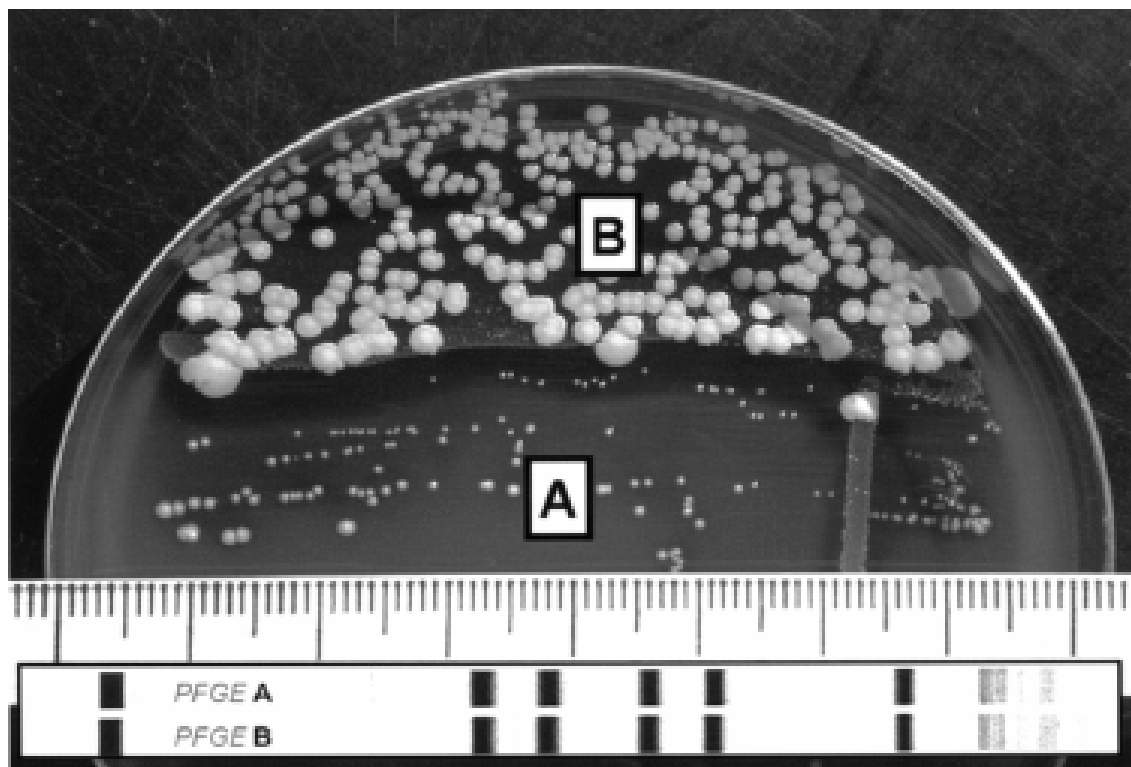
El género *Staphylococcus* contiene 32 especies, 16 de las cuales han sido encontradas en humanos. En ausencia de factores predisponentes del huésped como inmunosupresión o cuerpos extraños, sólo algunas de ellas son patógenas. Las más agresivas incluirían a *S. aureus* y *S. lugdunensis* en humanos y *S. aureus* y *S. intermedius* en animales.

Staphylococcus es un colonizador de la piel y mucosas de prácticamente todos los animales. En los seres humanos tiene especial predilección por las fosas nasales, especialmente en adultos, pudiendo demostrarse hasta en el 40%, tanto en población comunitaria como hospitalaria.

Existe una variante morfológica especial llamada “variante de pequeña colonia” (VPC) que necesita de un periodo de incubación más prolongado. Esta variante crece en pequeñas colonias que dificulta enormemente su identificación, confundiéndose a menudo con contaminantes (ver Figura 3). Básicamente presenta 2 tipos de defectos metabólicos; uno de ellos conduce a una deficiencia en el transporte de electrones que afecta a la producción de ATP y el otro afecta a la síntesis de timidina (47). Estos defectos hacen que el fenotipo de los VPC sea reversible, frecuentemente, al fenotipo de crecimiento normal. Las mutaciones en

la cadena respiratoria condicionan la presencia de un potencial transmembrana menor, lo que les confiere resistencia frente a los aminoglucósidos. Además, las mutantes VPC *hemB* presentan una mayor tasa de adhesión al fibrinógeno y a la fibronectina que las formas de crecimiento normal, haciendo muy difícil su eliminación de los materiales bioprotésicos. Cuando alcanzan la fase estacionaria tras la adherencia, presentan una resistencia muy marcada a la acción de los antibióticos. Diferentes modelos experimentales *in vitro* de endocarditis y osteoartritis han demostrado su mayor agresividad comparado con “las formas de crecimiento rápido”. Existe todavía poca información sobre cuál es el significado clínico de estas bacterias (48).

Figura 3. Cultivo en agar sangre de la variante de pequeña colonia.



Variante de colonia pequeña (A) y *Staphylococcus aureus* de fenotipo normal (B). Tomado de Sendi P (48).

Otra característica es su facilidad para producir infección intracelular lo que explicaría su tendencia a producir infecciones tardías, por lo que siempre deben considerarse en los casos de infección tardía de material de osteosíntesis o en las osteomielitis crónicas, obligando, por su difícil erradicación, a tratamientos más prolongados que generalmente precisan de la adición de rifampicina. Sin

embargo, este tratamiento no siempre será eficaz ya que en el análisis de una serie de cinco casos de infección protésica de cadera, 2 de los VPC aislados resultaron resistentes a la rifampicina (uno de ellos además al ciprofloxacino) y otros dos resultaron resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol (48).

3.1.2. Factores de agresividad.

Staphylococcus aureus es un comensal habitual de piel dañada, vagina, faringe, axila o nariz que a través de una solución de continuidad en piel o mucosa puede extenderse a tejidos subyacentes o pasar al torrente circulatorio (49). Este riesgo de infección aumenta considerablemente en presencia de un cuerpo extraño. Dispositivos como los catéteres vasculares son recubiertos rápidamente por componentes séricos como la fibronectina o el fibrinógeno que facilitan la adherencia de *Staphylococcus aureus* a través de los mecanismos conocidos como MSCRAMM (del inglés *microbial-surface components recognizing adhesive matrix molecules*) que facilitan la producción de glicocálices. Este mecanismo facilita la colonización posterior (50).

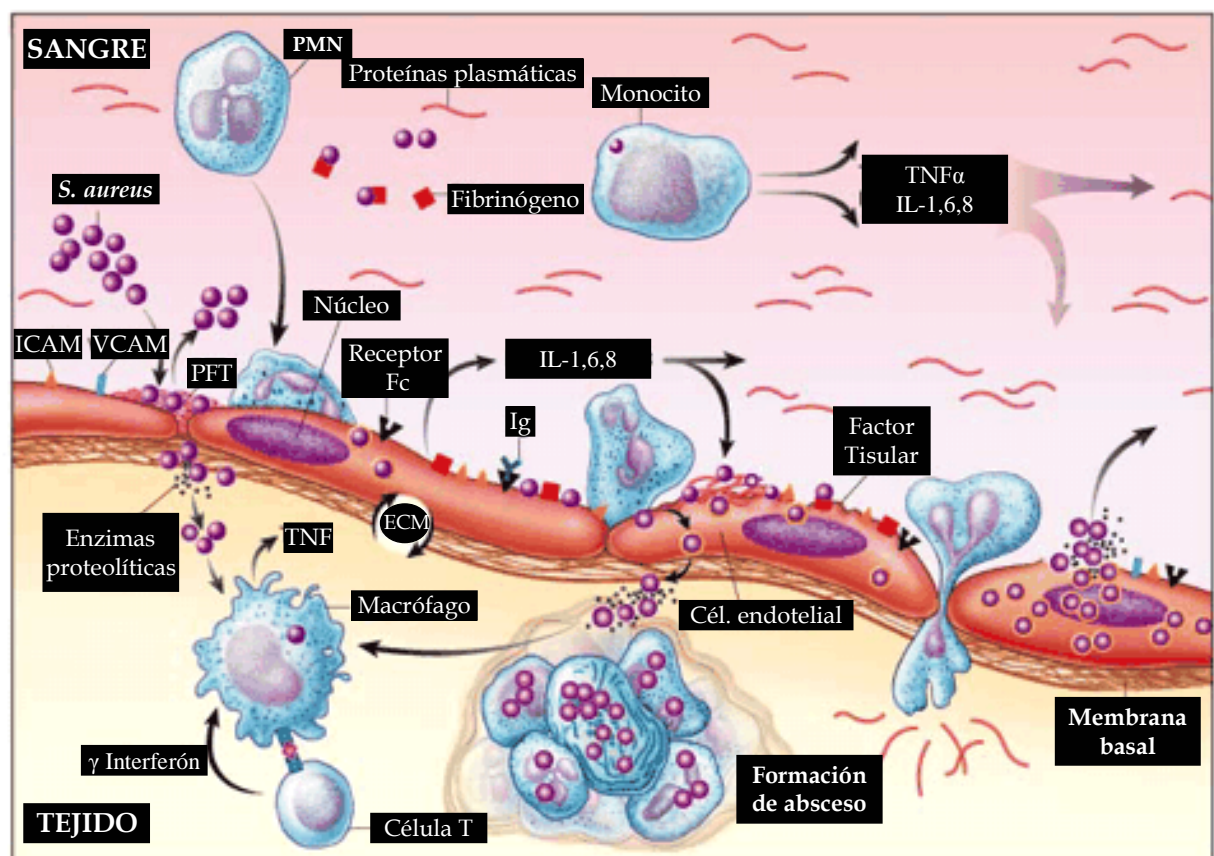
La célula endotelial juega un papel clave en la infección sistémica ya que *Staphylococcus aureus* tiene marcada avidez por la célula endotelial, uniéndose firmemente a través de interacciones entre la adhesina y los receptores; permitiendo la fagocitosis posterior de *S. aureus* por parte de la célula endotelial. Dentro de la célula endotelial *S. aureus* forma variantes de pequeña colonia que permitiría la supervivencia bacteriana facilitando la infección persistente o recurrente (51).

Las cepas de *Staphylococcus aureus* capaces de producir endocarditis son resistentes a las proteínas microbidas plaquetarias y producen enzimas proteolíticas que facilitan la adhesión al tejido subyacente; MSCRAMM facilita la unión de *Staphylococcus aureus* al trombo adherido a la válvula dañada. Además, la invasión de la célula endotelial promueve la expresión de factor tisular que puede facilitar la formación de verrugas, lo que explicaría por qué *Staphylococcus aureus* es capaz de producir endocarditis aún en ausencia de daño valvular previo.

Tras la fagocitosis, las células endoteliales expresan en su superficie receptores Fc y moléculas de adhesión como ICAM (*intercellular adhesion molecules*) y VCAM (*vascular-cell adhesion molecules*) y libera interleukinas como la IL1, IL6 y la IL8, facilitando la llegada de leucocitos al lugar de la infección. Tanto los macrófagos tisulares como los monocitos plasmáticos liberan IL1, IL6, IL8 y Factor de necrosis tumoral α . La activación de los macrófagos se produce por la liberación de γ -Interferón por los linfocitos T. Estas citoquinas contribuyen a las manifestaciones del síndrome séptico que acompañan a la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (52).

El mecanismo fisiopatológico de la invasión tisular por *Staphylococcus aureus* se explica en la siguiente figura:

Figura 4. Patogénesis de la invasión tisular por *S. aureus*.



Tomado de Lowy FD (52). ICAM: intercellular adhesion molecules; VCAM: vascular-cell adhesion molecules; PMN: polimorfonuclear; TNF: Factor de necrosis tisular; IL: Interleukinas; Ig: Inmunoglobulinas; Cél: célula; PTF: trombo de plaquetas y fibrina; ECM: matriz extracelular.

El mecanismo de defensa fundamental del huésped es el leucocito. La expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales facilita la llegada de leucocitos al lugar de la infección, con liberación de diferentes citoquinas en el torrente sanguíneo que posteriormente migran a los tejidos inflamados (53). Las células endoteliales infectadas producen, además, moléculas de adhesión tipo 1 (CD54), moléculas de adhesión vascular tipo 1 (CD106) y moléculas de clase I del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC). Aunque *in vitro* los anticuerpos han demostrado facilitar la fagocitosis, su papel *in vivo* es más dudoso. De hecho, los títulos de anticuerpos frente a *Staphylococcus aureus* no se correlacionan con protección frente a la infección excepto en el caso del síndrome del shock tóxico estafilocócico (52, 54).

S. aureus produce además una serie de exoenzimas, proteínas de membrana (hemolisinas y leucocidinas) y toxinas.

Entre las enzimas destaca la *catalasa* que se encarga de desdoblar el peróxido de hidrógeno, tóxico para el microorganismo, en agua y oxígeno. La *coagulasa* convierte el fibrinógeno en fibrina, lo que produciría una capa de fibrina en el absceso estafilocócico protegiendo de la fagocitosis. La *hialuronidasa* hidroliza el ácido hialurónico de la matriz del tejido conectivo y la *penicilinasa* hidroliza el anillo β -lactámico, inactivando la penicilina (55).

Algunas cepas de *Staphylococcus aureus* son capaces de producir proteínas extracelulares como las *hemolisinas*, nominadas como α , β , γ y δ . Son capaces de lisar los eritrocitos y otras células eucariotas del hospedador. La α -hemolisina es la mejor estudiada de este grupo, interviniendo en el desarrollo de edema como consecuencia de los cambios de permeabilidad celular. Se ha visto que tiene un papel muy importante en la producción de endocarditis experimental. Un 5-10% de las cepas son productoras de *toxinas exfoliativas*, que producen el síndrome de la piel escaldada mediante la destrucción de los desmosomas del estrato granuloso de la epidermis, sin citolisis ni inflamación. Entre el 30 y el 50% de las cepas producen *enterotoxinas*. La *toxina del síndrome del shock tóxico* (TSST-1) actúa como un superantígeno induciendo la liberación de citocinas de macrófagos y linfocitos

T. La toxina mejor caracterizada es la *leucocidina de Pantón-Valentine*. Descrita en 1932 por Pantón y Valentine se englobaría dentro de los homólogos de las γ -hemolisinas. Sintetizada por un 2-3% de las cepas, induce la degranulación de los leucocitos polimorfonucleares y la liberación de mediadores de la inflamación. Esta toxina está codificada por los genes *lukS* y *lukF* y los productos de ambas pueden unirse entre ellos o con los componentes de la γ -hemolisina, produciendo estructuras quiméricas. Al igual que otras hemolisinas, la toxina de Pantón-Valentine (PVL en inglés) está regulada por el gen *agr*, pero a diferencia de éstas, PVL se codifica a través de un fago móvil (Φ SLT). La toxina se encuentra fuertemente asociada a las infecciones de piel y tejidos blandos así como a la neumonía necrotizante debido a la lisis de neutrófilos por parte de la PVL, suponiendo este ataque a la inmunidad celular una pieza clave de la infección (56). Los *Staphylococcus aureus* productores de PVL se asocian con forunculosis o casos de neumonía hemorrágica grave en adultos jóvenes o niños (57) así como en algunos brotes de infección cutánea relacionada con *S. aureus* meticilín resistente de adquisición comunitaria (CA-MRSA, de *community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) (58), aunque estas cepas raramente producen otro tipo de infecciones como endocarditis, osteomielitis o septicemia (57).

Sin embargo, el papel de la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) en la agresividad de SAMR de adquisición comunitaria aún no está bien aclarado. En un estudio en modelo animal con ratones (59) se comparó la agresividad de cepas de CA-MRSA con PVL y sin PVL, obteniendo datos similares en los modelos de sepsis y de formación de abscesos; observando un comportamiento similar en neutrófilos humanos entre ambas cepas en cuanto a la lisis de neutrófilos y de supervivencia del patógeno tras la fagocitosis del mismo; por lo que los autores de este estudio concluyen que aunque PVL es un excelente marcador de cepas con el potencial de causar infecciones graves no debe ser el principal determinante de agresividad en las cepas USA300 y USA400, cepas predominantes entre los CA-MRSA en Estados Unidos (59).

3.1.3. Mecanismo de resistencia al tratamiento.

La penicilina es hidrolizada por la 3-lactamasa, una proteasa que hidroliza este anillo lactámico. Actualmente, menos del 5% de las cepas de *Staphylococcus aureus* se mantienen sensibles a la penicilina. La resistencia a la meticilina confiere resistencia a todas las cefalosporinas y a todas las penicilinas-penicilinasas (como cloxacilina). Este alto nivel de resistencia requiere la presencia del gen *mecA*, que codifica para una proteína fijadora anómala de baja afinidad, la PBP-2a. Los genes *mecA* se originaron, probablemente, de diferentes especies de *Staphylococci*. Aunque la mayoría de las cepas meticilin-resistentes derivan de un limitado número de clones, algunas han podido tener un origen policlonal, que sugeriría una transferencia horizontal de DNA del gen *mecA* (52).

Otros genes estafilocócicos como *bla* (que codifica para betalactamasas) y *fem* (que codifica para factores esenciales de resistencia a la meticilina) afectan a la expresión de resistencia a la meticilina. Por tanto, la expresión de resistencia a la meticilina es, a menudo, heterogénea y el porcentaje de bacterias que expresan fenotipos de resistencia varía en función de las condiciones ambientales (52).

El gen *mecA*, responsable de la resistencia a la meticilina, se encuentra localizado en una estructura genética móvil llamada, en inglés, *staphylococcal cassette chromosome* (SCCmec). La secuenciación de SCCmec de los SAMR permite identificar cinco subtipos diferentes (I-V) que varían en tamaño. La mayoría de los clones de SAMR de adquisición hospitalaria son del subtipo I, II ó III SCCmec, con resistencia a múltiples antibióticos (60). Por el contrario, las cepas de SAMR de la comunidad tienen el subtipo IV SCCmec (61). Este subtipo, a diferencia de I, II y III, no tiene los mismos genes de multirresistencia a antibióticos, lo que le confiere la resistencia característica a meticilina y otros betalactámicos así como a la eritromicina, conservando la sensibilidad a fluoroquinolonas, clindamicina y cotrimoxazol (62).

Se considera que una cepa de *Staphylococcus aureus* es resistente a la meticilina cuando su concentración mínima inhibitoria (CMI) es igual o superior a 16 mg/L o cuando la CMI para oxacilina es igual o superior a 4 mg/L.

Otro aspecto de interés es la aparición de las primeras cepas aisladas en pacientes de susceptibilidad reducida a la vancomicina (con concentración mínima inhibitoria para vancomicina de 8 µg/mL). El primer paciente con *S. aureus* con sensibilidad intermedia para vancomicina (VISA en inglés) o a glucopéptidos (GISA) fue descrito en Japón en 1997 (63), desde entonces han aparecido varios casos más, generalmente en pacientes sometidos a hemodiálisis con infecciones profundas o asociadas a material protésico con cursos prolongados de tratamiento con vancomicina (64). El mecanismo de resistencia es debido al incremento de la síntesis de la pared celular y a alteraciones estructurales de la pared que limitan la llegada de vancomicina a los lugares responsables de la síntesis de la pared celular. En estas cepas no se han detectado los genes de resistencia *vanA*, *vanB* o *vanC*, responsables de la resistencia a los glucopéptidos de alto nivel observadas con los enterococos.

3.2. Epidemiología de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

La incidencia anual de infección invasiva por *S. aureus* es de 28,4 casos por cada 100.000 habitantes (65), datos similares, según el Center for Disease Control and Prevention (CDC), a los casos de infección invasiva neumocócica y entre 5 y 20 veces más frecuente que la enfermedad meningocócica invasiva o la infección por *Streptococcus* del grupo A (66).

3.2.1. General.

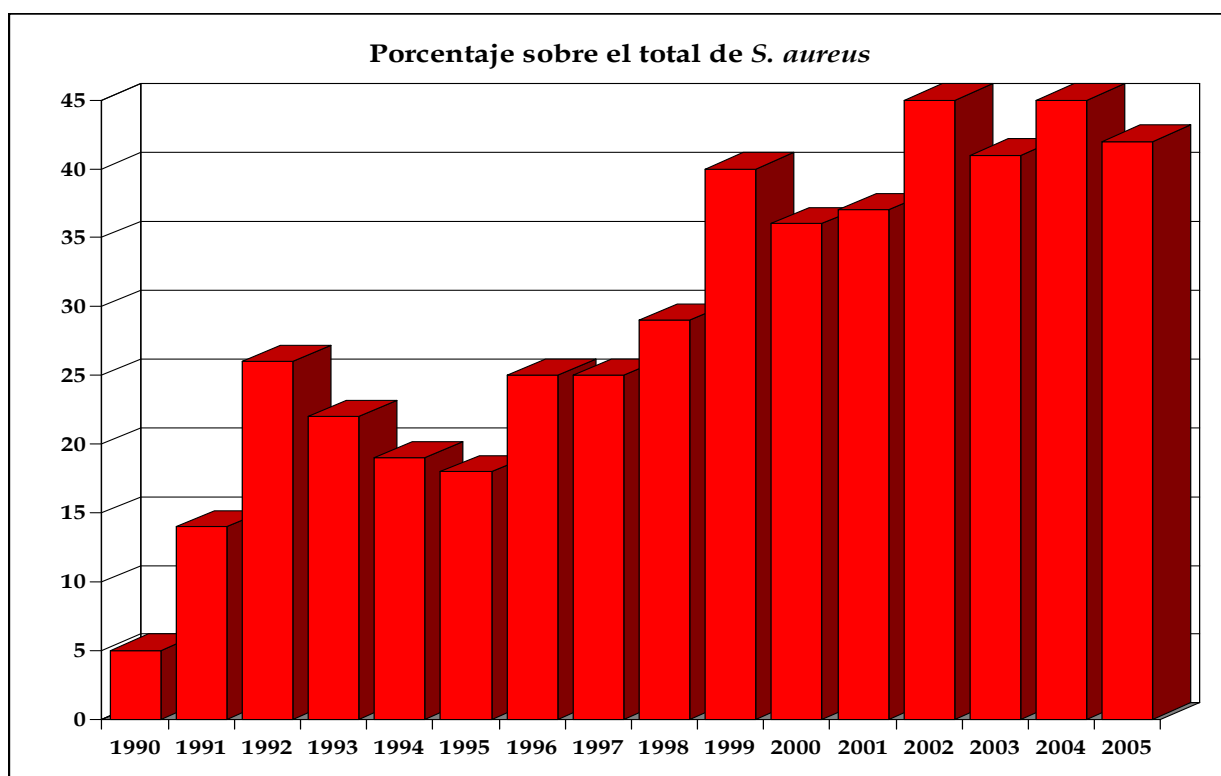
Las bacteriemias por *Staphylococcus aureus*, tanto hospitalaria como adquirida en la comunidad, han ido incrementándose sucesivamente en los últimos 25 años, coincidiendo con un aumento paralelo en el uso de dispositivos intravasculares (3, 67).

Las bacteriemias por *S. aureus* se han clasificado clásicamente en dos categorías: las adquiridas en el medio hospitalario o nosocomiales y aquellas que han sido adquiridas en la comunidad. Steinberg JP (67), en un estudio observacional hospitalario compara las bacteriemias hospitalarias y de la comunidad ocurridas en el periodo 1980-1983 y 1990-1993, habiéndose producido

un incremento de 0,75 a 2,8 casos de bacteriemias nosocomiales por *S. aureus* por cada 1000 altas hospitalarias y de 0,84 a 2,43 en las adquiridas en la comunidad. En el periodo de 1990-1993 un 56% de las bacteriemias nosocomiales por *S. aureus* estuvieron asociadas a catéteres vasculares. Del mismo modo, han aumentado las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistentes (SAMR) que de ser una etiología excepcional pasaron a representar entre 1990-1993 el 18,5% y el 32% de las bacteriemias por *S. aureus* en la comunidad y nosocomial respectivamente.

En Dinamarca la incidencia anual de bacteriemia por *S. aureus* se ha incrementado desde 2,7 casos por 100.000 en 1960 a 19,2 casos por 100.000 en 1990, siendo el incremento de la incidencia más importante en los grupos de pacientes menores de un año y mayores de 50 años (68).

Figura 5. Porcentaje, sobre el total de *S. aureus*, de SAMR en infección nosocomial.



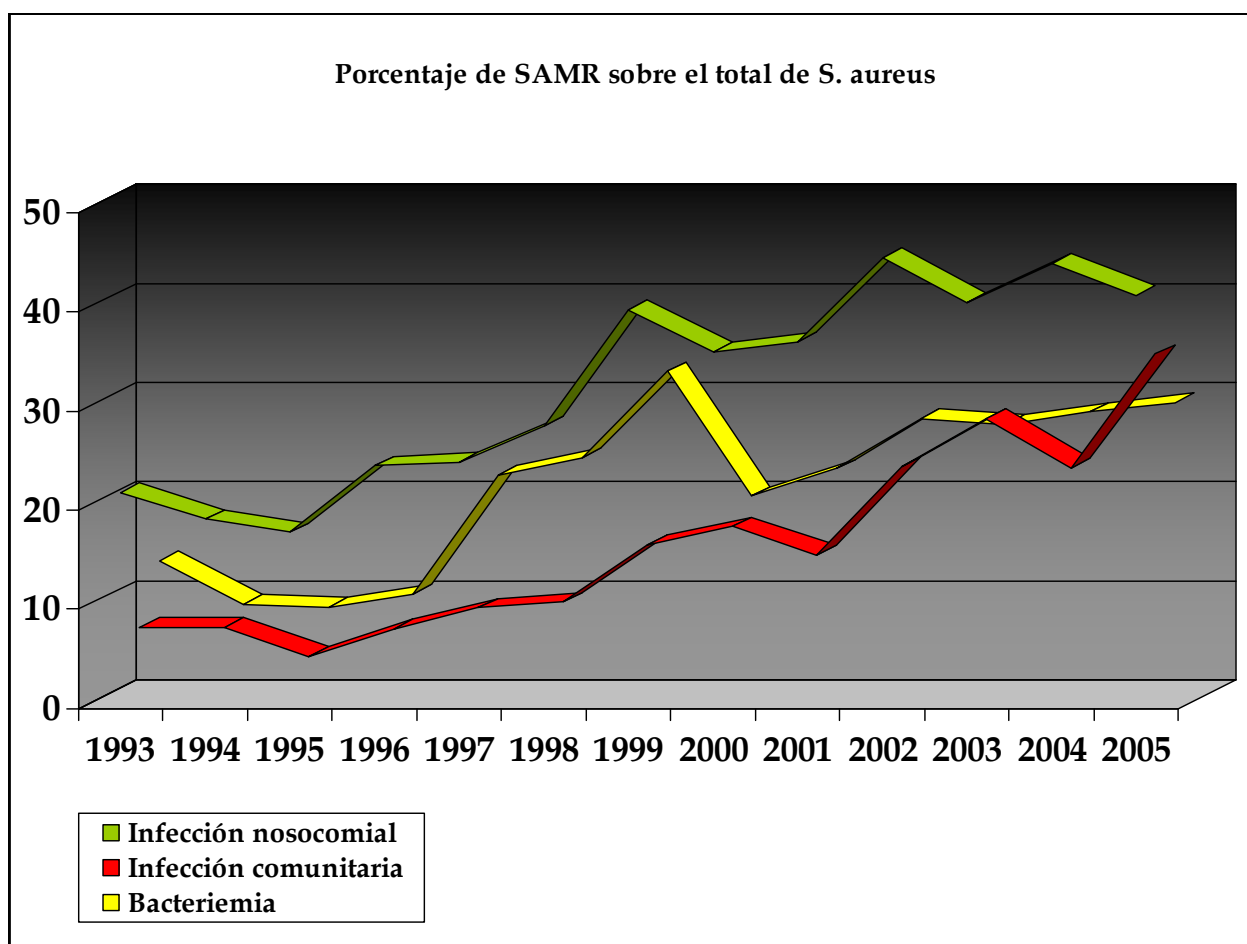
Adaptada del Estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España: EPINE.

En nuestro país, la prevalencia de infección nosocomial por *S. aureus* meticilin resistente ha aumentado desde el 0,4% en 1990 al 4,6% en 2005, mientras que la prevalencia de *S. aureus* meticilin-sensible ha descendido en el mismo periodo del 8,1 al 5,4%, situándose la prevalencia total de *S. aureus* en el 10% (8,5%

en 1990). Por tanto, SAMR supone actualmente el 42% de los casos de infección nosocomial por *S. aureus*, frente al 5% que suponía en 1990 (5).

En España, desde 1993 a 2005, se ha visto un incremento en el porcentaje de *S. aureus* meticilin-resistente, que ha pasado, en casos de infección nosocomial, del 21,8 al 41,7% del total de las infecciones por *S. aureus*, suponiendo un incremento desde el 7,2% al 34,8% en caso de infecciones comunitarias en este periodo. Del mismo modo, ha supuesto también un aumento desde el 13 al 28,9% del total de casos de bacteriemias por *S. aureus* (5).

Figura 6. Porcentaje, sobre el total de *S. aureus*, de SAMR.



Tomada del Estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España: EPINE.

3.2.1. Estado de portador.

Los seres humanos son un reservorio natural de *Staphylococcus aureus*. Se estima que un 50% de los adultos sanos están colonizados en algún momento, siendo persistente en el 10-20% de las ocasiones (49, 69). Esta colonización conlleva

un riesgo aumentado de infección por *Staphylococcus aureus* (70). Pacientes con diabetes mellitus tipo 1, adictos a drogas por vía parenteral, hemodiálisis, pacientes quirúrgicos y aquellos con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen especial riesgo de ser portadores nasales de *Staphylococcus aureus* (71, 72).

3.2.2. Bacteriemia comunitaria y adquirida en el hospital.

Clásicamente se ha definido la bacteriemia adquirida en el hospital como aquella en la que el hemocultivo positivo ocurre más allá de las primeras 48 horas del ingreso. Sin embargo esta clasificación se ha ido haciendo inexacta debido al cambio en el manejo del paciente, que aún sin estar ingresado en el hospital mantiene un contacto directo con el mismo, como sucede en las unidades de diálisis o en los hospitales de día o en instituciones de salud como residencias asistidas. Por tanto, actualmente, las bacteriemias que suceden en centros asistidos no hospitalarios se equiparan a aquellas que suceden en el hospital, debido a las enfermedades debilitantes subyacentes, a la alta proporción de las mismas asociadas a dispositivos como sondas urinarias o catéteres intravasculares y a la alta prevalencia de microorganismos multirresistentes en estas instituciones.

Se considera que *S. aureus* supone el 20% de los casos de bacteriemia nosocomial (4). En comparación con la bacteriemia por *S. aureus* adquirida en la comunidad, estos pacientes tienden a ser más mayores, con más comorbilidad y generalmente padecen alguno de los siguientes factores de riesgo: enfermedad respiratoria, ser portador de catéteres intravasculares o cirugía reciente. La bacteriemia ocurre en el 50% de las infecciones graves por *S. aureus*. Prácticamente todos los pacientes con bacteriemia hospitalaria por *S. aureus* tienen algún factor predisponente como diabetes mellitus, medicación inmunosupresora o neoplasia. La tasa de complicaciones metastásicas es menor que en la adquirida en la comunidad, 20%, con una incidencia de endocarditis del 7% (73).

Se considera que *S. aureus* es una de las causas más frecuentes de bacteriemia comunitaria (18% de los casos), por delante de *Escherichia coli* y de *Staphylococcus coagulasa negativo* (74). La presencia de una bacteriemia por *S. aureus* adquirida en la comunidad, particularmente en ausencia de un foco clínico

evidente, es un marcador de riesgo de bacteriemia estafilocócica complicada, presentándose complicaciones metastásicas en un 40% de los casos (75). Esta tasa de complicaciones es especialmente notoria en el caso de endocarditis infecciosa, estimándose que su incidencia es tres veces mayor que en el grupo de las adquiridas en el hospital (76), con cifras que oscilan entre el 21 y el 60% (76, 77).

La mortalidad es similar en ambos grupos.

3.2.3. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

La resistencia a la meticilina en *S. aureus* viene definida por una concentración mínima inhibitoria (CMI) para la oxacilina mayor o igual a 4 µg/mL. Las cepas resistentes a la oxacilina o a la meticilina lo son también a todos los betalactámicos, incluyendo las cefalosporinas. Esta resistencia está mediada por el gen *mecA*, que codifica para una proteína fijadora anómala de baja afinidad, la PBP-2a, que permite que el microorganismo pueda desarrollarse en presencia de meticilina. La diseminación de la resistencia se produce por transmisión horizontal del gen *mecA* (78).

3.2.3.1. Epidemiología de la infección por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

En los últimos años, se ha producido un incremento en la proporción de infecciones debidas a cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (79, 80). Este fenómeno, que surgió en los hospitales terciarios, se ha ido extendiendo a la comunidad (81).

Las cepas de SAMR asociadas con la comunidad (CA-MRSA, son las siglas en inglés) presentan un patrón molecular y de susceptibilidad a los antibióticos diferente a la de SAMR de adquisición nosocomial, aunque este último se puede extender fácilmente a la comunidad a través de contacto directo (82). Del mismo modo, CA-MRSA está emergiendo como una causa de infección nosocomial. En un estudio en Atlanta se demostró mediante técnicas de biología molecular que el genotipo MRSA USA300, causa predominante de infecciones por CA-MRSA en ese área, producía el 34% de las infecciones nosocomiales, siendo los factores de

riesgo para la misma la adicción a drogas por vía parenteral (OR: 3,67; IC del 95%: 1,10-12,28) y las infecciones de piel y tejidos blandos (OR: 4,26; IC del 95%: 1,08-16,84) (83).

3.2.3.1.1. Infección nosocomial por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

La incidencia en pacientes hospitalizados es muy variable, con prevalencias más altas en los Estados Unidos, Japón y en los países del sur de Europa (como Italia, Francia y España), con más del 30% (84).

Datos del National Nosocomial Infections Surveillance System entre 1987 y 1997 en las unidades de cuidados intensivos muestran un incremento del 20 al 45% en este periodo, con un incremento progresivo de las cepas que sólo eran sensibles a vancomicina (del 22,8 al 56,2%) (15). En el estudio Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance (SCOPE) se observó que la proporción de SAMR se ha incrementado desde el 22% en 1995 al 57% en 2001 (4). En el The Surveillance Network-USA (TSN), llevado a cabo en marzo de 2005 en pacientes en UCI, el 55% de *S. aureus* de pacientes en UCI eran resistentes a oxacilina, cifra que se elevaba al 59,2% en los pacientes hospitalizados no ingresados en UCI (85).

3.2.3.1.2. Infección comunitaria por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

La prevalencia de SAMR de la comunidad también ha ido aumentando en la última década. A pesar de que la gran mayoría de los casos de SAMR de la comunidad tienen como principal factor de riesgo el contacto previo con una institución sanitaria, existen casos esporádicos sin ninguna relación previa con instituciones sanitarias (86).

En un estudio retrospectivo en población infantil sin foco infeccioso evidente que compara el periodo de 1993-1995 con 1988-1990 se ha observado un aumento desde 10 a 259 casos por cada 100.000 ingresos (87). Este incremento se ha seguido manteniendo, de modo que en estudios posteriores que comparan el

periodo de 1997-2002, SAMR supone del 12 al 29% de los casos de infección por *S. aureus* en adultos y del 35 al 50% en población infantil (62, 88). En un estudio posterior, que valora población adulta que acude a urgencias por una infección de piel y tejidos blandos, SAMR fue aislado en el lugar de la infección en el 50% de los casos, siendo el 76% de los SAMR de adquisición comunitaria, lo que supuso el 39% del total de los aislamientos (89).

En 2006 se presentó un estudio prospectivo diseñado para determinar la proporción de infecciones cutáneas y de tejidos blandos causadas por CA-MRSA en 384 pacientes. Del total de aislamientos de *S. aureus*, el 63% (244 de 389 aislamientos) se debieron a CA-MRSA, y de todos los aislamientos de *S. aureus* meticilin-resistente, el 87% fueron CA-MRSA. En los 175 casos en los que estuvo disponible la electroforesis en gel se confirmó CA-MRSA en el 91% de los casos, siendo la mayoría de ellos (99%) debidos al clon USA300. Este clon tiene la particularidad de codificar la leucocidina de Pantón-Valentine, que característicamente presenta un patrón de resistencias predecibles a los betalactámicos y a la eritromicina pero que es sensible a la clindamicina, fluoroquinolonas y al cotrimoxazol. La alta prevalencia de este clon en infecciones cutáneas y de tejidos blandos en la comunidad debería, por tanto, guiar la elección de un régimen terapéutico empírico adecuado (90). Dado que no todos los estudios presentan factores epidemiológicos ni de riesgo típicos que permitan distinguir a priori entre CA-MRSA y *S. aureus* meticilin-sensible de la comunidad y que hasta el 60% de los casos de infección comunitaria por *S. aureus* se deben a CA-MRSA, algunos autores recomiendan iniciar un tratamiento empírico universal con cobertura frente a CA-MRSA (91).

Referido a las infecciones cutáneas por cepas de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente de adquisición comunitaria (CA-MRSA) y cepas de *Staphylococcus aureus* meticilin-sensible adquiridas en la comunidad (CA-MSSA), un estudio prospectivo reciente sobre 207 pacientes concluye que las infecciones cutáneas por CA-MRSA no tienen peor pronóstico que las debidas a CA-MSSA, siendo el único predictor de mala evolución a los 30 días del alta hospitalaria la falta de drenaje de la infección cutánea (92).

3.2.3.2. Colonización por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

Se estima que la colonización en pacientes hospitalizados oscila entre el 0,2 y el 7,2%, siendo del 1-2% en la comunidad, aunque disminuye al 0,2% si se excluyen aquellos casos que han tenido contacto con instituciones sanitarias (93-95).

Las fosas nasales son el lugar que más frecuentemente se coloniza por SAMR. Se estima que un 20-30% de los pacientes portadores nasales de SAMR están colonizados en otras localizaciones como piel intacta, fundamentalmente manos, periné, ombligo en población pediátrica y axilas. Otras localizaciones que también pueden colonizarse serían las úlceras por decúbito, la herida quirúrgica, el esputo, el tracto gastrointestinal, la orina y los catéteres intravasculares (69, 96, 97).

La duración de la colonización por SAMR adquirida en el medio hospitalario varía desde algunos días hasta años, estimándose una media de 40 meses (69).

Los factores de riesgo para la colonización hospitalaria por SAMR incluirían hospitalizaciones superiores a los 14 días, tratamiento previo con antibióticos, especialmente fluoroquinolonas y cefalosporinas, ingreso en la UCI, unidades de quemados o en hemodiálisis, infección de la herida quirúrgica o contigüidad con pacientes colonizados o infectados por SAMR (98).

Estudios más recientes señalan que el 7,3% de los pacientes tienen colonización nasal al ingreso por SAMR, cifra que se eleva al 16,4% en caso de *S. aureus* meticilin-sensible. Los factores de riesgo para colonización por SAMR son el uso de antibióticos en los tres meses previos (OR: 2,5, IC del 95%: 1,2-5), hospitalización el año previo (OR: 4; IC del 95%: 2-8,2), diagnóstico de infección de piel o tejidos blandos (OR: 3,4; IC del 95%: 1,5-7,9) y la infección por VIH. De los casos de colonización por SAMR, el 30% pertenecen al genotipo USA300 de CA-MRSA (99).

Si la población que se estudia presenta infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la incidencia de infección por SAMR se eleva de

manera notoria, siendo el foco primario la infección cutánea en el 83% de los casos (60% de ellas comunitarias), siendo los factores de riesgo para la infección por CA-MRSA una cifra de linfocitos CD4 menor de 50 células, una carga viral de más de 100.000 copias de RNA de VIH/ μ L y la ausencia de profilaxis con cotrimoxazol (100).

Sin embargo, el personal sanitario también puede encontrarse colonizado por SAMR. Del 3 al 5% del personal hospitalario es portador nasal de SAMR, si bien es cierto que la mayoría son portadores transitorios. El problema reside en aquellos que se encuentran colonizados por periodos prolongados de tiempo, ya que éstos suponen un importante reservorio (101, 102).

3.2.3.3. Manifestaciones clínicas de *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente.

En un estudio prospectivo de cohortes se estudiaron 1100 infecciones por SAMR (62) para caracterizar la infección por CA-MRSA, comparándola con la infección por SAMR adquirida en el medio hospitalario. CA-MRSA supuso el 12% de las infecciones, siendo este subgrupo de pacientes más jóvenes y con mayor presencia de infecciones de piel y tejidos blandos (75 frente al 37% en los casos de SAMR de adquisición hospitalaria, con un Odds ratio de 4,25). Las cepas de CA-MRSA presentaban, en la mayoría de los casos, genes que codificaban para la PVL, a diferencia de las cepas hospitalarias, lo que sugiere que la mayoría de los casos de CA-MRSA no se derivan del medio hospitalario.

Resumiendo, los pacientes con infecciones por *S. aureus* de adquisición comunitaria presentan, fundamentalmente, infecciones de piel y tejidos blandos (58, 62, 103, 104), aunque pueden presentar otros síndromes como neumonía necrotizante, fascitis necrotizante, endocarditis, osteomielitis, Síndrome de Waterhouse-Friderichsen y otitis (58, 62, 105, 106). La producción de la leucocidina de Panton-Valentine sería la responsable del desarrollo de la infección de piel y tejidos blandos así como de la neumonía necrotizante (62, 107).

En los casos de SAMR de adquisición hospitalaria, la infección suele localizarse en la herida quirúrgica, piel, en forma de bacteriemia, de infecciones pulmonares y del tracto urinario.

3.2.3.4. Mortalidad debida a *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

A pesar de que los estudios *in vitro* demuestran que no existe diferencia en la agresividad entre SAMR y SAMS (108), se admite que la mortalidad debida a SAMR es mayor que la producida por cepas sensibles de *Staphylococcus aureus* (109-113), aunque no todos los estudios muestran esta tendencia (114-117).

Un metaanálisis reciente de 31 estudios publicados entre 1980 y 2000, demuestra un incremento en la mortalidad, una vez ajustada por la comorbilidad y el foco de la infección, en pacientes con infección por SAMR comparada con la que sucede en pacientes con cepas sensibles de *S. aureus* (OR: 1,93; IC del 95% de 1,54-2,42) (111). El problema que se plantea en muchos de los estudios de mortalidad es que el subgrupo de pacientes con SAMR tienen mayor índice de comorbilidad, lo que podría condicionar en parte estos resultados (109). Este problema trata de resolverse en el trabajo de Shurland (110), llevado a cabo con 438 pacientes, de los que 193 (44%) tienen SAMR; en este estudio, la tasa de mortalidad atribuida a *S. aureus* es del 26%, siendo mayor la mortalidad –una vez corregida por comorbilidad y excluidos los casos de neumonía- en el grupo de SAMR (OR: 1,8; IC del 95% de 1,2-3), no encontrándose diferencias cuando la mortalidad se debía a neumonía por *S. aureus* (OR: 0,5; IC del 95% de 0,2-1,1). Este Odds ratio de mortalidad ajustada es similar al descrito por otros autores como Melzer (108), si bien en este estudio la diferencia no fue significativa (IC del 95% de la OR de 0,92-3,2).

Otro de los factores que se señalan como posible causa del incremento de la mortalidad en los pacientes con *S. aureus* meticilin-resistente es el retraso en el inicio del tratamiento adecuado para las cepas resistentes de *S. aureus*. Roghmann (118), en un estudio de cohortes retrospectivo analiza, en 128 pacientes, si el tratamiento antibiótico empírico ineficaz incrementa el riesgo de mortalidad relacionada con la bacteriemia por *S. aureus*. A pesar de que el 55% de los casos de

SAMR reciben un tratamiento empírico inadecuado en las primeras 48 horas (frente al 2% en caso de *S. aureus* meticilin-sensible), la mortalidad no difiere entre los que reciben un tratamiento empírico correcto y los que no; si bien este estudio tiene escasa potencia para identificar diferencias ya que sólo fallecen 12 pacientes. Sin embargo, estos resultados difieren de los presentados por Lodise (119) que examina 167 casos de bacteriemia por *S. aureus*, de los que 103 eran meticilin-resistentes. La infección por SAMR fue el predictor más importante para el retraso del tratamiento y este retraso supuso un incremento en la mortalidad relacionada con la infección (33,3 frente al 19,3%, con un Odds ratio de 3,8), así como un incremento en la estancia hospitalaria tras la bacteriemia (20,2 frente a 14 días) (119).

3.2.4. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en poblaciones especiales.

3.2.4.1. Pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Staphylococcus aureus es el agente más común en las bacteriemias de este grupo de pacientes (120).

Se estima que el 10% de los pacientes VIH positivo que ingresan en un hospital lo hacen por bacteriemia, siendo *S. aureus* el microorganismo aislado en el 31% de los casos, lo que supone una incidencia de 1,5 episodios por cada 100 personas-año.

SAMR supone el 40% de los aislamientos de *S. aureus*, siendo la mayoría nosocomiales (78%). El uso previo de betalactámicos, las hospitalizaciones previas recientes y un número bajo de CD4 en sangre periférica se consideran predictores de resistencia a la meticilina, si bien este fenómeno puede ser un factor de confusión ya que implicaría una peor situación basal (121).

La mortalidad en caso de SAMR es mayor que la observada en los casos debidos a cepas meticilin-sensibles (34 frente al 11%), sin embargo, este factor de riesgo de mortalidad no se confirma en el estudio multivariante. Se consideran

factores independientes de mortalidad por *S. aureus* una viremia elevada (VIH) y un *score* APACHE II más alto (121).

3.2.4.2. Pacientes portadores de transplante de órgano sólido.

Existe poca información publicada en este sentido y la mayoría en receptores de transplantes hepáticos, aunque se pueden sacar algunas conclusiones importantes que pueden ayudar a manejar correctamente a este subgrupo de pacientes.

En primer lugar, ha ido cambiando la etiología de la infecciones bacterianas, adquiriendo mayor importancia las bacterias gram positivas (122, 123). En la actualidad, *Staphylococcus coagulasa negativo* supone casi el 40% de los casos de bacteriemia en los pacientes con transplante hepático, oscilando el porcentaje de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente entre el 45% en algunos hospitales americanos (124) y el 4,2% en nuestro país (125). Las bacterias gram negativas suponen el 28,6% de las bacteriemias. La seronegatividad para *citomegalovirus* y la primoinfección por *citomegalovirus* constituyen un factor de riesgo para la presencia de *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (124).

La prevalencia de la bacteriemia en pacientes con transplante hepático se sitúa en 29,4 episodios por cada 100 transplantes (125), siendo la mayoría precoces (63% del total). Entre el 27 y el 39% de las bacteriemias son debidas a catéter venoso, representando el foco abdominal entre el 18 y el 33% del total (124, 125).

En los casos de *Staphylococcus aureus*, el origen de la bacteriemia permanece desconocido en el 28% de los casos, siendo el catéter responsable del 14% de los casos, el foco abdominal del 21,4% y el pulmón del 14% (124, 125).

La mortalidad cruda en el primer mes tras el diagnóstico de la bacteriemia es del 21% (6,2 muertes por cada 100 transplantes de hígado), siendo la única variable independiente de mortalidad, en algunos estudios clínicos, la bacteriemia causada por *S. aureus* (OR: 3; IC del 95% de 1,2-7) (124, 125). Se considera que la mortalidad en los primeros 30 días, en el grupo de SAMR, es del 21%, aunque

alcanza el 86% en los pacientes con bacteriemia por neumonía o infección abdominal y es del 6% en las bacteriemias relacionadas con catéter (124, 125).

Otros dos aspectos de interés epidemiológico en el transplante son que los portadores nasales de *Staphylococcus aureus* tienen más riesgo de desarrollar bacteriemia (124, 125) por lo que sería recomendable el *screening* pretransplante en este grupo y que *Staphylococcus aureus* puede ser transferido en el órgano donado, por lo que se deberían obtener hemocultivos antes del transplante si se considera indicado clínicamente (126).

3.2.4.3. Pacientes onco-hematológicos.

Los microorganismos gram positivos, especialmente *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Streptococcus* del grupo *viridans*, son los agentes etiológicos predominantes en las infecciones en los pacientes oncológicos (127). *S. aureus* supone entre el 7 y el 11% de los aislamientos en los hemocultivos en población oncológica, siendo el catéter la causa más frecuente de bacteriemia (128, 129).

S. aureus meticilin-resistente supone el 38% de los casos (128, 130) en población oncohematológica, alcanzando el 65% en los casos de adquisición nosocomial (130). El foco más frecuente de la infección son los catéteres vasculares (35- 42%) (129, 130). Del 33 al 40% de los pacientes presentan complicaciones sépticas derivadas de la infección (128, 130), de las que el 19% fueron intravasculares, siendo la más frecuente la tromboflebitis séptica (131). Para otros autores este porcentaje de complicaciones metastásicas es menor, situándose en el 14% (129). Los pacientes oncológicos presentaron más complicaciones intravasculares (OR: 5,47; IC del 95% de 1,11-27) y los hematológicos más complicaciones extravasculares (OR: 9,56; IC del 95% de 2,36-38,77) (128). Un 15% de los pacientes desarrollan endocarditis infecciosa, si bien este porcentaje podría estar infradiagnosticado ya que en estos estudios no se utiliza ecocardiograma transesofágico. No existen diferencias en el porcentaje de complicaciones entre SAMR y SAMS, ni entre el inicio del tratamiento antibiótico eficaz en menos ó más de 48 horas desde el inicio de la bacteriemia (128). La positividad de los hemocultivos a las 72 horas se asocia con un incremento en la incidencia de

endocarditis, de infección metastásica, de recidiva y de mortalidad relacionada (130).

Existe escasa información sobre la actitud a tomar en casos de bacteriemia por *S. aureus* debida a infección del catéter tipo Hickman. En un estudio llevado a cabo con 29 pacientes oncológicos con neutropenia febril (132), se intentó salvar el catéter en el 75% de las ocasiones, consiguiéndose en el 50% de ellas (14% en el caso de bacteriemia persistente y 65% en aquellos casos en los que el hemocultivo de control fue estéril). Si bien en este estudio no se utilizaron técnicas de bloqueo antibiótico del catéter.

La mortalidad global se sitúa en el 38% (130), aunque la atribuible oscila entre el 12% y el 15% en pacientes oncohematológicos no neutropénicos (128, 130). La mortalidad referida en el estudio de infección asociada al catéter tipo Hickman en pacientes con neutropenia febril fue muy superior, con una mortalidad global del 69% y una atribuida del 38% (132).

3.2.4.4. Pacientes en diálisis.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica tienen un riesgo especialmente elevado de presentar infecciones nosocomiales, con una incidencia de 9,1 por cada 1000 pacientes-día (muy superior a la del resto de pacientes hospitalizados, que se sitúa en torno al 3,8; con un riesgo relativo de 2,4) (133). La infección del tracto urinario es la más frecuente en este grupo, sumando un 47% de las infecciones.

Los pacientes en diálisis crónica presentan un riesgo especialmente elevado de presentar bacteriemia por *S. aureus*, con una incidencia anual del 4% (134). La incidencia de bacteriemia por *S. aureus* en pacientes en hemodiálisis con catéter tunelizados varía entre el 0,6 y el 7,7 por cada 1000 catéteres-día (135-138), más elevada que la debida a la cateterización de una fístula arteriovenosa permanente, que se situa entre el 0,2 y el 0,5 por cada 1000 catéteres-día (138).

La mayoría de los pacientes se dializan por fístula arterio-venosa (60%), siendo el porcentaje de pacientes que sólo se dializan por catéter de dos luces del

23% (139). En la mayoría de las ocasiones el origen de la bacteriemia por *S. aureus* es el catéter (hasta en un 88% de los casos) (140) y hasta el 45% de los pacientes presentan complicaciones (141), como la presencia de endocarditis infecciosa u osteomielitis (12-17% y 5,7% de los pacientes, respectivamente) (141, 142). Estas complicaciones conllevan una mortalidad muy superior a la que presentan pacientes sin enfermedad renal terminal. Así, la mortalidad estimada para la endocarditis por *S. aureus* en pacientes en hemodiálisis es del 47-65%, superior al 25-47% que presentan los pacientes sin fallo renal(139).

S. aureus oxacilin-resistente supone el 33% de los aislamientos.

Debido al incremento de cepas de SAMR entre los pacientes sometidos a diálisis y la sencilla dosificación, se ha considerado la vancomicina como un tratamiento empírico para infecciones bacteriémicas en estos pacientes, incluso entre los SAMS, a pesar de una eficacia menor en SAMS demostrada *in vitro* (143) y en algunos estudios clínicos (144, 145). Así, en un estudio llevado a cabo en pacientes en hemodiálisis con bacteriemia por *S. aureus* meticilin-sensible (140) el fallo en el tratamiento a las 12 semanas fue del 31,2% en los pacientes tratados con vancomicina frente al 13% en aquellos tratados con cloxacilina, siendo factores independientes de fallo del tratamiento el uso de vancomicina (OR: 3,53; IC del 95 de 1,15- 13,45) y la no retirada del catéter infectado (OR: 4,99; IC del 95% de 1,89- 13,76). Otros estudios aportan datos similares con el uso de vancomicina cuando evalúan la recurrencia (19,5 frente al 7,1% en el grupo no tratado con glicopéptidos) (141).

La mortalidad global en este grupo de pacientes es del 19% con una mortalidad directa atribuida a *S. aureus* del 10,5% (142).

3.2.4.5. Adictos a drogas por vía parenteral (ADVP).

La consecuencia más habitual en los pacientes ADVP que sufren una bacteriemia por *S. aureus* es la endocarditis infecciosa. *S. aureus* es el agente del 70% de las endocarditis infecciosas de este subgrupo de pacientes.

Característicamente, la mortalidad es menor que en el resto de pacientes, oscilando entre el 2 y el 7% de los casos (146, 147).

3.3. Factores de riesgo para la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

Determinados grupos de pacientes tienen un riesgo aumentado de padecer una infección por *S. aureus*. En un estudio epidemiológico en población general (65), el mayor factor de riesgo para infección invasiva por *S. aureus* fue estar sometido a un programa de hemodiálisis (riesgo relativo (RR) de 257; intervalo de confianza (IC) del 95%: 161-393), seguido de diálisis peritoneal (RR de 150), padecer infección por VIH (RR de 23), ser adicto a drogas por vía parenteral (RR de 10), ser alcohólico (RR de 8) y ser diabético (RR de 7) (65).

Otros factores predisponentes de interés son los defectos quimiotácticos y de fagocitosis. Entre los quimiotácticos destacan los Síndromes de Job, Chediak-Higashi, Wiskott-Aldrich y Down; entre los adquiridos destacan los asociados a la artritis reumatoide y a la cetoacidosis diabética. Entre los defectos de opsonización destacan las diferentes hipogammaglobulinemias y los defectos del complemento (148).

Sin embargo, uno de los factores independientes más importante es el estado de portador crónico nasal (149, 150).

3.3.1. Catéteres intravenosos.

La presencia de un catéter venoso central se ha identificado como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de bacteriemia por *S. aureus* (151).

En algunos trabajos el 56% de las bacteriemias nosocomiales por *S. aureus* han sido relacionadas con el uso de catéteres intravasculares en el periodo comprendido entre 1990 y 1993 (67).

3.3.2. Portadores nasales de *Staphylococcus aureus*.

Aproximadamente un 20% de la población sana es portadora nasal permanente de *Staphylococcus aureus*, 60% son portadores intermitentes y el otro

20% no son portadores (149, 150). La colonización nasal de los recién nacidos es muy elevada aunque va descendiendo posteriormente con la edad (63,8% en el primer mes de vida, 28,2% a los seis meses de vida) (152). La colonización nasal por *S. aureus* es más frecuente en pacientes en hemodiálisis y en adictos a drogas por vía parenteral (71).

El papel jugado por la colonización nasal fue evaluado en un estudio prospectivo en 14.000 pacientes no sometidos a cirugía y no bacteriémicos al ingreso en el hospital (153). La bacteriemia nosocomial por *S. aureus* fue tres veces más frecuente en los portadores nasales que en los no portadores (1,2 frente al 0,4%) y el estudio genotípico demostró que el 80% de las cepas que produjeron bacteriemia en el grupo de los portadores nasales fue endógena.

Este hecho parece más llamativo en aquellos casos debidos a *S. aureus* meticilin-resistente, como se ha visto en un estudio prospectivo llevado a cabo en 758 pacientes que analizaba la colonización nasal por SAMR y el riesgo de infección posterior por la misma cepa (93). El 3,4% estaban colonizados al ingreso, sumándose un 3% más durante la hospitalización, con una infección posterior (analizándose el primer año de seguimiento) del 25%. Este porcentaje fue mucho mayor que en los casos debidos a cepas de *S. aureus* meticilin-sensibles o que no estaban colonizados (1,5 y 2% respectivamente).

La desinfección local es muy efectiva en la descolonización nasal de los portadores. Se utiliza Mupirocina al 2% cada 8 horas entre 5 y 7 días. Este antibiótico tópico es activo frente a las bacterias gram positivas, incluidas SAMS y SAMR.

3.3.3. Otros factores de riesgo.

La combinación de altas tasas de colonización cutánea por *S. aureus* y la utilización de material de inyección venosa no estéril hace que los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) tengan un riesgo elevado de padecer bacteriemias por *S. aureus*. Además, un tercio de estos pacientes son portadores nasales de *S. aureus*.

3.4. Síndromes clínicos por *Staphylococcus aureus*.

S. aureus es una causa creciente de infección adquirida en la comunidad y la primera causa de infección nosocomial, junto con *Staphylococcus* coagulasa negativo. Dentro de las nosocomiales supondría el 28% de las infecciones del lecho quirúrgico (154). Además, como causa de neumonía nosocomial ha aumentado en los últimos años desde el 13% en el periodo de 1981 a 1986, hasta el 19% de 1990 a 1996 (155), situándose actualmente como agente etiológico en el 28% de las ocasiones (156). Dentro de las comunitarias, *S. aureus* supone menos del 10% de las neumonías, siendo más frecuente en pacientes mayores de 75 años, en relación con brotes de infección respiratoria por virus *influenza*, en diabéticos y en alcohólicos (157, 158). Entre las infecciones de la comunidad son la primera causa de osteomielitis, entre el 50-70% de los casos, y la causa más frecuente de bacteriemia (15-23%) y de endocarditis (suponiendo más del 38% de los casos sobre válvula nativa, el 69% de los casos en adictos a drogas por vía parenteral y el 21 y 20% respectivamente de los casos de endocarditis sobre válvula protésica precoz y tardía) (159).

Una minoría de las infecciones locales o de las bacteriemias por *S. aureus* progresan a sepsis; siendo la edad avanzada, la inmunosupresión, la quimioterapia y los procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos factores de riesgo reconocidos para la misma. La sepsis debida a *S. aureus* no se diferencia de la producida por bacilos gram-negativos, pudiendo progresar a fallo multiorgánico, acidosis láctica y coagulación intravascular diseminada (160). Los niveles circulantes de interleukina 1 y 6, así como los niveles de factor de necrosis tumoral α se consideran predictores de la evolución (161).

La incidencia de endocarditis debida a *S. aureus* ha ido progresivamente aumentado, situándose en torno al 30% (162, 163). Afecta fundamentalmente a adictos a drogas por vía parenteral, portadores de válvulas protésicas y pacientes hospitalizados. Generalmente cursa con un rápido desarrollo de los síntomas como fiebre elevada, con frecuente afectación de válvulas nativas y con ausencia de signos sistémicos de embolización periférica. *S. aureus* es uno de los patógenos

que más frecuentemente producen endocarditis sobre válvula protésica, siendo un catéter venoso la fuente más habitual de la bacteriemia, con una mortalidad global del 45% (164).

En los casos debidos al consumo de drogas por vía parenteral, las endocarditis suelen ser derechas, presentándose en pacientes más jóvenes, sin antecedentes de valvulopatía y con tasas de mortalidad menores; siendo peor el pronóstico en aquellos casos producidos en pacientes infectados con VIH (165). Si la endocarditis no está relacionada con el uso de drogas parenterales, la enfermedad suele ser izquierda, siendo los pacientes más mayores, con afectación valvular previa, con complicaciones embólicas en el 50% de los casos (146) y con tasas de mortalidad más elevadas (del 20 al 40%) (146, 163).

3.4.1. Bacteriemia asociada a catéter.

Gran parte de las bacteriemias estafilocócicas están en relación con la presencia de catéteres (67, 166), aunque la tasa de complicaciones (24%) y la mortalidad global (15%) son menores que en las bacteriemias no relacionadas con catéter (167).

El porcentaje de complicaciones varía entre el 11 y el 53% de los casos. Hasta un 31% de las bacteriemias sin evidencia de endocarditis presentan complicaciones metastásicas (163, 168). El subgrupo de pacientes que tras la retirada del catéter presenta fiebre o bacteriemia persistente más allá de 72 horas tiene mayor riesgo de desarrollar complicaciones (45). La incidencia de endocarditis en pacientes con bacteriemia por catéter oscila entre el 0 y el 18% si se atiende a parámetros clínicos. Sin embargo, con la utilización del ecocardiograma transesofágico, la incidencia asciende al 23%, aún a pesar de la ausencia de sintomatología o imagen de endocarditis en el ecocardiograma transtorácico (43). Estudios necrópsicos revelan la presencia de endocarditis por *S. aureus* no sospechada clínicamente en el 55% de las necropsias (65 de 119 casos) (169).

La mortalidad, que se mantiene fija en los últimos años, oscila entre el 11 y el 43%. Los factores que se asocian a un incremento en la mortalidad son la edad superior a 50 años, un foco no erradicable de la infección y enfermedades

subyacentes cardiológicas, neurológicas o respiratorias graves. El cambio en la puntuación del Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score desde el día previo al día de la bacteriemia es también un predictor de la evolución (170).

3.4.2. Infección osteoarticular.

La osteomielitis hematógena del niño se manifiesta como un cuadro febril con dolor en la metáfisis del hueso afecto con hemocultivos positivos en el 50% de los casos; sin embargo, en los adultos, la afectación es más frecuente en la columna vertebral. La radiografía simple tarda entre 2 y 3 semanas en mostrar datos sugerentes de osteomielitis, siendo más precoz la gammagrafía con tecnecio o la resonancia magnética. La osteomielitis por contigüidad se produce como complicación de cirugía ortopédica o por traumatismo, cursando de manera subaguda con desarrollo de trayectos fistulosos.

Staphylococcus aureus es una causa frecuente de infección de prótesis articular, pudiendo manifestarse como un cuadro agudo con fiebre e inflamación local o como un cuadro indolente subagudo con aflojamiento del material protésico con desarrollo de luxaciones articulares.

Staphylococcus aureus es una de las causas más frecuentes de artritis aguda, siendo factores de riesgo para la misma la artritis reumatoide, la adicción a drogas por vía parenteral, los traumatismos penetrantes o la utilización sistémica o local de esteroides. Las articulaciones que más se afectan son la rodilla, seguida de la cadera, codo y hombro. Cursa con fiebre, impotencia funcional, dolor y derrame sinovial (55).

3.5. Pronóstico de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

Entre el 11 y el 53% de los pacientes con una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* presentan algún tipo de complicación (52, 166, 171, 172).

La infección metastásica por *S. aureus* sucede en uno de cada tres pacientes con bacteriemia. *S. aureus* presenta una particular tendencia a metastatizar en diferentes localizaciones como hueso, articulaciones, riñones y pulmones (73, 168).

Estos focos de infección secundaria son evidentes en las primeras 48-72 horas de la infección en gran parte de los casos, aunque a veces puede tardarse semanas en reconocerlos. Estas colecciones supurativas constituyen un foco potencial de recurrencia.

3.5.1. Factores de riesgo para bacteriemia complicada.

3.5.1.1. Factores generales.

Diferentes estudios prospectivos han tratado de identificar los predictores de complicaciones hematógenas derivadas de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* mediante análisis multivariantes. Así, para Fowler (171), en pacientes con bacteriemia relacionada con catéter, los factores de riesgo fueron la duración prolongada de los síntomas, la presencia de catéteres de larga duración así como la presencia de material protésico, la hemodiálisis y la presencia de *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente. Estos hallazgos son similares a los de Khatib (173) que concluye que la posibilidad de complicaciones se incrementa con la duración de la bacteriemia (6,6%, 24% y 38% si la bacteriemia dura menos de 48 horas, 72 horas o más de 96 horas, respectivamente); siendo predictores de bacteriemia persistente la presencia de prótesis cardíacas, la infección endovascular, la infección metastásica, la diabetes mellitus y el tratamiento con vancomicina, no habiendo diferencias entre los *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente y sensibles.

Este riesgo de complicaciones parece mayor en aquel grupo de pacientes con bacteriemia de adquisición comunitaria (75, 174, 175) sin que hasta el momento se haya llegado a una conclusión definitiva sobre este aspecto.

Otro predictor potente de complicaciones es la ausencia de un foco clínico de la infección, situación que se da en menos del 15% de los casos en la mayoría de los estudios (176). En el estudio de Lautenschlager (75), un 51% de los pacientes sin foco clínico evidente de la infección sufrieron complicaciones frente al 21% de los pacientes en que el foco estaba definido. Este porcentaje del 21% es similar al encontrado en población con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* secundaria a catéter endovenoso, 24%, con una mortalidad cercana al 15% (167).

La presencia de un cuerpo extraño es otro factor de riesgo de complicaciones por *Staphylococcus aureus* (171). La infección suele suceder en el momento de la implantación, por contigüidad desde un foco infeccioso adyacente o por la infección secundaria a una bacteriemia. Una vez que la prótesis se infecta, el microorganismo desarrolla una serie de cambios estructurales que lo hacen altamente resistente a la acción de los antibióticos. Este fenómeno obliga en muchas ocasiones a la retirada de dicho material dado que la tasa de recurrencia, confirmada con técnicas moleculares, si se mantiene el cuerpo extraño infectado supera el 50% de los casos (177-179).

Sin embargo, las complicaciones también dependen del estado general del paciente, siendo mucho mayor en sujetos inmunosuprimidos, incluyendo aquellos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (180), que además, presenta localizaciones atípicas en la recurrencias como pericarditis purulenta y abscesos hepáticos (181). Esta circunstancia desfavorable también se ha visto en los pacientes onco-hematológicos, donde la tasa de complicaciones afecta a un tercio de esta población (45). Además, algunos tratamientos como la interleukina-2 condicionan más riesgo de complicaciones (182).

El estado clínico del paciente evaluado mediante la escala APACHE II también es considerado como un factor predictor de complicaciones derivadas de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (116, 170). Un incremento de 7 ó más puntos tiene un valor predictivo positivo del 53 y del 83% para mortalidad y para complicaciones en el seguimiento, respectivamente (170).

Uno de los trabajos más interesantes es el realizado por Fowler en 2003 (183). Se trata de un estudio observacional prospectivo de cohortes en el que se siguen 12 semanas, tras el primer hemocultivo positivo, a 724 pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Se define como complicación la presencia de muerte, recurrencia o infección metastásica. En este trabajo, un 43% de los pacientes presentaron una bacteriemia complicada, siendo el predictor más potente la presencia de hemocultivos positivos a las 48-96 horas (odds ratio (OR) de 5,58 con un intervalo de confianza al 95% (IC) de 3,93-7,95), seguido de la

adquisición comunitaria (OR: 3,1; IC 95% de 1,96-4,87), fiebre persistente más allá de 72 horas (OR: 2,23; IC 95% de 1,55-3,12) y de signos cutáneos que sugieran infección (OR: 2,04; IC 95% de 1,3-3,18). Este modelo, con un poder predictivo del 76%, asigna una probabilidad de tener bacteriemia complicada del 16% en ausencia de estos cuatro factores, mientras que la probabilidad asciende al 90% en aquellos que tuvieran los cuatro factores. La persistencia de la fiebre y de los hemocultivos positivos también se han confirmado como factores de riesgo en otros estudios (45), así como la prolongación de los síntomas antes del diagnóstico (OR de 1,15 por cada día antes del diagnóstico; IC del 95% de 1,06-1,24) (171). Sin embargo, no solo la persistencia de la bacteriemia tiene implicaciones pronósticas, ya que la precocidad de la misma también se asocia a mayor riesgo de bacteriemia complicada. Estudios de regresión logística confirman que un crecimiento del primer hemocultivo menor de 14 horas es un factor independiente de infección endovascular, infección metastásica y de muerte directamente atribuible (184).

3.5.1.2. Importancia de la adecuación del tratamiento.

El retraso en el comienzo de un tratamiento antibiótico adecuado se ha asociado con un incremento de la mortalidad intrahospitalaria relacionada con la infección (108, 112, 119, 185-188).

El tiempo en recibir un tratamiento adecuado es mayor en los pacientes con *S. aureus* meticilin-resistente (189). De hecho, un 42% los casos de *S. aureus* meticilin-resistente no reciben un tratamiento adecuado en las primeras 48 horas (un 22,3% recibió un betalactámico) en comparación con el 10% de los casos producidos por *S. aureus* meticilin-sensible (190), similar a otros estudios en Unidades de Cuidados Intensivos que señalan un 32% para *S. aureus* meticilin-resistentes (186). Este retraso en el comienzo del tratamiento incrementa en 4 veces el riesgo de mortalidad relacionada con la bacteriemia por *S. aureus* (119).

Datos similares se encontraron en otro estudio que analizó 342 pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Un 34,5% de los casos en lo que se aisló *S. aureus* meticilin-resistente recibieron de manera empírica un tratamiento inadecuado (betalactámico) y un 36,9% de los casos meticilin-sensibles recibieron

un tratamiento empírico subóptimo con vancomicina, siendo además mayor el tiempo en recibir un tratamiento adecuado en el grupo de *S. aureus* meticilin-resistente (25,5 horas frente a 9,6 horas; $p < 0.0005$), siendo mayor la mortalidad en el grupo que recibió una terapia inadecuada (35 frente al 20,9%; $p = 0.02$). Además, se vió que la vancomicina se asociaba, en el grupo meticilin-sensible, a un retraso en el aclaramiento de la bacteriemia (173).

Aislados estudios retrospectivos, sin embargo, no han encontrado relación entre el retraso del inicio del tratamiento antibiótico adecuado con la supervivencia a largo plazo (166).

3.5.2. Clínica de la bacteriemia complicada por *Staphylococcus aureus*.

Prácticamente cualquier estructura anatómica puede verse afectada secundariamente tras una bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. El problema principal es la dificultad que conlleva en la práctica clínica el diagnóstico de las mismas; de hecho, la endocarditis queda infradiagnosticada en un 17-32% de las ocasiones como se ha demostrado en diferentes series autópsicas o mediante la utilización de ecocardiograma transesofágico (169, 191). Este hecho es similar al que se observa en los casos de osteomielitis vertebral o de absceso epidural secundarios a una bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, en las que el 61 y el 57%, respectivamente quedan sin diagnosticar durante el ingreso (192, 193).

3.5.2.1. Endocarditis infecciosa.

La endocarditis infecciosa debida a *S. aureus* es una complicación frecuente de la bacteriemia, con una incidencia que oscila, según las series, entre el 0 y el 57% de las ocasiones (194), afectando más frecuentemente a los casos de adquisición comunitaria (75-77, 169, 195) y a los pacientes sin foco clínico evidente (75, 196). La utilización del ecocardiograma transesofágico permite incrementar el porcentaje de diagnósticos de endocarditis secundario a bacteriemia hasta el 25%, comparado con un 7% en caso de utilización del ecocardiograma transtorácico (43).

Cuando la endocarditis complica la evolución de una bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, ésta es más agresiva que la debida a otros microorganismos. En un estudio llevado a cabo en 194 pacientes con endocarditis infecciosa, la debida a *S. aureus* produjo más sepsis grave (39% frente a 6%), más fallo multiorgánico (29% frente al 10%), más eventos neurológicos adversos (18% frente al 8%) y mayor mortalidad (34% frente al 10%) (197).

El porcentaje de complicaciones neurológicas en pacientes con endocarditis sobre válvula nativa por *Staphylococcus aureus* oscila entre el 5 y el 51% (146, 198, 199).

La presencia de una válvula cardíaca protésica incrementa aún más el riesgo de presentar una bacteriemia complicada. Así, en presencia de una válvula protésica, la incidencia de endocarditis secundaria a una bacteriemia se sitúa en el 44-50% (200, 201). Este porcentaje es superponible al encontrado en un único estudio prospectivo con 33 pacientes portadores de marcapasos o desfibriladores (202).

El porcentaje de complicaciones intracardíacas en pacientes con endocarditis por *Staphylococcus aureus* sobre válvula protésica se sitúa en el 60% (203), incluyendo abscesos miocárdicos, destrucción valvular y alteraciones de la conducción (204).

La complicación metastásica cardíaca por *Staphylococcus aureus* conlleva una mortalidad de entre el 20 y el 68%, especialmente entre pacientes no adictos a drogas por vía parenteral (75, 119, 205, 206).

3.5.2.2. Infección osteoarticular.

La presencia de cualquier material protésico es un factor de riesgo independiente de recidiva tardía de la infección por *S. aureus* con un riesgo estimado 18 veces superior a aquellos pacientes que no tienen material extraño (OR: 18,2; IC del 95% de 7,6-43,6) (177).

Por otra parte, cualquier material protésico infectado por *S. aureus* debe ser retirado siempre (178, 203, 207-209), a pesar de que se han comunicado algunos

resultados óptimos manteniendo prótesis ortopédicas infectadas en pacientes seleccionados (210).

En adultos, la osteomielitis hematógena por *Staphylococcus aureus*, que ha ido aumentando su incidencia en los últimos años, se localiza fundamentalmente a nivel de la columna vertebral (211). Se considera que son factores de riesgo para el padecimiento de la misma la edad avanzada, la adquisición comunitaria de la infección y la ausencia de un foco clínico infeccioso evidente en la infección primaria (211). Típicamente, este grupo de pacientes presentan tasas de recurrencia de hasta el 35% (195), muy superiores a las vistas en población general.

La artritis séptica es otra de las complicaciones asociadas a la bacteriemia por *S. aureus*, debido a que las articulaciones son una localización muy frecuente de infecciones por diseminación hematógena dado que la sinovial articular es un espacio muy vascularizado sin membrana basal. Se considera que el 10% de las bacteriemias por *S. aureus* se complican con una artritis infecciosa (75), porcentaje muy superior al que se describe en estudios previos que lo situaban en el 0,6 y 3% en los años 1959-1968 y 1984-1988, respectivamente (211). Generalmente afecta a una sola articulación, siendo más frecuente la implicación de la rodilla (212), aunque en los ADVP la localización puede ser más variada, afectando a articulaciones como la sacroilíaca y la esternoclavicular. Se considera que existe un riesgo aumentado de afectación articular en pacientes que reciben inmunosupresores, así como en casos de artritis reumatoide; en este último grupo, el 40% de las infecciones de prótesis articulares son debidas a *S. aureus* (213).

3.5.2.3. Otras localizaciones metastásicas.

Los ADVP, por el desarrollo de endocarditis derecha, tienen afectación pulmonar más frecuentemente. Cursan con dolor pleurítico y nódulos pulmonares múltiples con tendencia a la cavitación. La mortalidad, en estos casos, es inferior al 10%. Sin embargo, cuando la bacteriemia es secundaria a una neumonía estafilocócica, ésta suele ser nosocomial (el 27% de las neumonías nosocomiales se deben a *S. aureus* (214)) y con una mortalidad muy elevada, cercana al 80% (215).

Los abscesos esplénicos son infrecuentes y suelen cursar sin dolor abdominal ni esplenomegalia, debiendo ser sospechados en casos de fiebre o bacteriemia mantenida a pesar de un tratamiento correcto (216).

La tromboflebitis es otra de las complicaciones derivadas de la bacteriemia por catéter. Cursa con fiebre, bacteriemia mantenida y con signos locales de infección.

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* también se puede complicar con una meningitis (217, 218), siendo la causa del 27-34% de las meningitis por *S. aureus*, por detrás de las debidas a procesos neuroquirúrgicos.

3.5.3. Recurrencia de la infección.

A pesar de un tratamiento correcto, *S. aureus* tiene un elevado riesgo de recurrencia, que se sitúa en el 5- 17%, a pesar de una aparente respuesta inicial adecuada (44, 45, 66, 144, 146, 167, 179, 183, 219-222). La recurrencia de la infección puede deberse a una reinfección o a la recidiva de una infección previa, siendo la recidiva más frecuente (79% de los casos) y más precoz (36 frente a 100 días) (144, 177). En general, los factores de riesgo de recurrencia incluirían los siguientes: presencia previa de endocarditis (144, 146, 220, 222), complicaciones sépticas a distancia (146, 219, 221) y ciclos cortos de tratamiento antibiótico intravenoso (menores de 10 días) (44, 45).

Para Kreisel, los factores de riesgo independientes para la recurrencia de la infección por *Staphylococcus aureus*, en un estudio retrospectivo llevado a cabo con 397 pacientes, fueron la infección por VIH (OR de 4,59; IC del 95% de 1,61- 13,1), la diabetes mellitus (OR de 2,02, IC del 95% de 1,13- 3,61) y la infección por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente; no existiendo mayor recurrencia entre los que recibían menos de 14 días de tratamiento intravenoso para la bacteriemia no complicada (66). En el estudio retrospectivo de Johnson se señalan como factores independientes de recurrencia una bacteriemia mayor de 3 días, el tratamiento con vancomicina (independientemente de la susceptibilidad a la oxacilina) y la presencia previa de una endocarditis (223).

3.5.3.1. Importancia de la adecuación del tratamiento en la recurrencia de la infección por *Staphylococcus aureus*.

La frecuencia de complicaciones derivadas de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y la duración óptima del tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* siguen siendo objeto de controversia, por lo que la duración adecuada del tratamiento va estrechamente ligada a la presencia de complicaciones, fundamentalmente endocarditis.

En el pasado, se consideraba necesario ciclos de tratamiento de un mes en las bacteriemias por catéter debido al riesgo de endocarditis (40, 41). Sin embargo, trabajos posteriores intentaron demostrar que las bacteriemias nosocomiales, como las debidas a catéter, tenían un riesgo mínimo de desarrollar endocarditis (77), por lo que empezaron a recomendarse ciclos más cortos, reflejándose así en las guías clínicas del tratamiento de bacteriemias secundarias a catéteres intravenosos (41). Sin embargo, diferentes datos publicados indican que ciclos más cortos, de 10- 14 días, como tratamiento de las bacteriemias no complicadas podrían ser suficientes para la prevención de complicaciones tardías (44, 45, 66, 144, 166, 168, 223), siendo necesario prolongar estos tratamientos a 4 u 8 semanas en caso de infección complicada (41, 131, 176).

Para algunos autores (43), el 23% de los pacientes con bacteriemia por catéter presentan endocarditis al realizar un ecocardiograma transesofágico, que obligaría a prolongar el tratamiento hasta las 4 semanas, considerando esta técnica coste-eficaz. Sin embargo, series posteriores (40) que estudiaron pacientes con bacteriemia por catéter presentan porcentajes de endocarditis del 3,5%, todas ellas diagnosticadas durante la bacteriemia por criterios clínicos, sin recidiva en ninguno de los casos de bacteriemia no complicada por catéter tratada entre 10 y 14 días, por lo que no consideran necesaria la realización rutinaria de un ecocardiograma transesofágico (40). En lo que sí parece existir consenso es en que ciclos de tratamiento menores de 10 días en las bacteriemias no complicadas se asocian a más porcentaje de recurrencia, por lo que menos de 10 días se considera siempre un tratamiento subóptimo (10).

El antibiótico pautado también tiene importancia. El tratamiento con vancomicina en lugar de penicilinas semisintéticas se ha demostrado como factor de riesgo independiente para la recurrencia de la infección (76, 223). Hallazgos similares encuentra Chang con respecto a la vancomicina (OR para recurrencia de 6,5; IC del 95% de 1- 52,8), de hecho, en el grupo de pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilin-sensible, un 19% de los tratados con vancomicina presentó fallo del tratamiento (bacteriemia persistente o recidiva) frente a ninguno de los que recibió nafcilina (144).

Mucha menor información existe sobre la dosis del tratamiento antibiótico y la posibilidad de recurrencia, así, en un estudio, una dosis de penicilina-penicilinasa (cloxacilina) menor de 4 gramos diarios se asocia con mayor tasa de recurrencia (OR de 3,9; IC del 95% de 1,6- 10) (195).

3.5.4. Mortalidad.

Aproximadamente un 15-30% de los pacientes con bacteriemia nosocomial por *S. aureus* fallecen en el hospital (45, 75, 166, 172, 224-226). En los casos secundarios a catéter endovascular la tasa de mortalidad se sitúa en torno al 20% (75). Sin embargo, en pacientes oncológicos, la mortalidad puede alcanzar el 38%(130).

Diferentes factores de riesgo se han señalado como predictores de mortalidad en diferentes estudios. Entre todos ellos, hay una serie de variables que tienden a presentarse de manera más constante como son la ausencia de un foco clínico evidente o erradicable (166, 195, 224), los grupos etarios más mayores (166, 185, 195, 224-226) y la aparición de sepsis grave (185, 195, 227). Otros, como la resistencia a la meticilina (112-114, 117, 225, 228), la administración de un tratamiento antibiótico empírico inadecuado (112, 185) y la adquisición hospitalaria de la infección (151, 226) tienden a aparecer en muchos de los estudios, aunque de manera más inconstante y con resultados contradictorios.

La presencia de comorbilidad, el tiempo de positividad de los hemocultivos menor de 12 horas o la presencia de *S. aureus* meticilin-resistente en los hemocultivos han sido identificados como factores de riesgo de mortalidad

intrahospitalaria (228). Sin embargo la comorbilidad puede alterar los riesgos de mortalidad si no son controlados correctamente en los análisis estadísticos, por lo que tienden a utilizarse índices como el ponderado de Charlson (229). Utilizando el índice de Charlson, Lesens analiza 166 pacientes, concluyendo que este índice es un buen predictor de mortalidad (OR de 3; IC del 95% de 1,3- 5,5), junto con el desarrollo de complicaciones agudas debidas a la infección por *Staphylococcus aureus* (como distrés respiratorio, shock séptico) (OR de 8,9; IC del 95% de 4-19,7) y la edad (OR de 1,04; IC del 95% de 1,009- 1,07) (227).

En otro estudio retrospectivo llevado a cabo en 293 pacientes la mortalidad fue del 23,2%, no existiendo diferencias en función del tratamiento antibiótico pautado (vancomicina o betalactámicos) siendo los predictores de mortalidad a los 30 días la presencia de una puntuación en el *acute physiology score* (APS) –uno de los componentes del APACHE III- mayor de 60 (OR de 15,7; IC del 95% de 5,8- 49,8), el origen pulmonar de la bacteriemia (OR de 5,8; IC del 95% de 2,1-16,5) o que fuese de origen desconocido (OR de 4,1; IC del 95% de 1,9-9,4), la edad mayor de 65 años (OR de 2; IC del 95% de 1- 3,8) y la diabetes mellitus (OR de 2,4; IC del 95% de 1,2- 4,7) (224). Esta diferencia en la edad también se corrobora en el estudio de Mc Clelland, en el que se valora la mortalidad según diferentes grupos etarios, siendo del 29,7% en los más mayores, frente al 15% en el grupo de pacientes más jóvenes, siendo la mortalidad atribuible del 14,5 y del 6,3% respectivamente con un OR de 2,3 (IC del 95% de 1,32- 3,7) (225).

Otros modelos predictivos señalan que las enfermedades tumorales (OR de 4,8; IC del 95% de 2,6-8,9), neumonía estafilocócica (OR de 3,6; IC del 95% de 1,2- 10,2), la edad mayor de 60 años (OR de 2,6; IC del 95% de 1,5- 4,5) y un foco desconocido de la infección (OR de 2,3, IC del 95% de 1,3- 4,1) son predictores de mortalidad (166).

El alcoholismo (OR de 11,7; IC del 95% de 3,5- 39,7), la inmunosupresión (OR de 4,1; IC del 95% de 1,5- 11,3), el fallo renal agudo (OR de 4,9; IC del 95% de 2,1- 11,9) y la hemodiálisis (OR de 6,5; IC del 95% de 1,2-34) se han señalado únicamente en un estudio como factores predictores de mortalidad (226). En este

estudio fueron factores predictores de mortalidad, además, la edad y el shock séptico.

La bacteriemia complicada se asocia a una mayor mortalidad, con tasas que se sitúan en el 37% tanto en SAMR como en SAMS, muy superiores a las que se producen en casos no complicados, tanto para SAMR (10%), como SAMS (3%) (108).

Menor información existe sobre la dosis del tratamiento antibiótico y la mortalidad, así, en un estudio, una dosis de penicilina-penicilinasa (cloxacilina) menor de 4 gramos diarios para el tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, se asoció con mayor porcentaje de muertes (OR de 3,7; IC del 95% de 1,3-11) (195). Otros estudios observan una tendencia hacia una mayor mortalidad en los pacientes tratados incorrectamente de manera empírica, aunque sin suficiente significación estadística (230).

3.5. Prolongación del ingreso hospitalario. Implicaciones farmacoeconómicas.

3.5.1. Implicaciones económicas.

El impacto económico mundial de las infecciones es notorio, especialmente en aquellos casos de microorganismos resistentes.

Cuando se analiza el coste de un episodio infeccioso es fundamental analizar cómo se definen y se miden éstos y su relación con la prolongación del ingreso hospitalario. El coste del tratamiento antibiótico, incluyendo su adquisición y administración, no supone más de un 2-4% del coste total de un episodio infeccioso (231, 232).

En la Tabla 3 se muestra el porcentaje que supone cada proceso en el coste total de una infección nosocomial:

Tabla 3. Cálculo porcentual del gasto de una infección nosocomial.

Costes	Contribución al exceso de coste ^a
Fijos	30,6%
Hostelería	52,04%
Cuidados de enfermería	42,36%
Tiempo médico	5,85%
Fisioterapia y personal paramédico	3,83%
Administrativo	2,07%
Coste de tratamiento	15,22%
Intervenciones quirúrgicas	2,16%
Consumibles	3,44%
Pruebas diagnósticas	4,32%
Tratamiento antibiótico	1,83%
Resto de tratamiento	3,47%

^a Adaptado de Plowman *et al* (231).

Actualmente son pocos los estudios diseñados para valorar el coste que implica la bacteriemia por *S. aureus*.

En un estudio llevado a cabo en el año 1995 en la ciudad de Nueva York se estimó que el coste anual derivado de la bacteriemia fue de 435,5 millones de dólares, con una estancia media de 20 días, frente a 9 días en los pacientes sin infección por *S. aureus*; con un coste medio de 32.100 dólares en el grupo de los infectados frente a 13.263 en los que no. En este estudio, se calculó que el coste de la bacteriemia por *S. aureus* meticilin-resistente era un 10% superior a la debida a *S. aureus* meticilin-sensible (34.000 frente a 31.500 dólares) (233).

Diferentes estudios comparan directamente el coste de la estancia en función de la resistencia a la meticilina, demostrando que este coste se incrementa en los casos debidos a *S. aureus* meticilin-resistente. En un estudio restringido a las bacteriemias nosocomiales, realizado en 1999, el coste medio de la bacteriemia primaria por *S. aureus* meticilin-sensible fue de 9.661 dólares frente a 27.082 si se debía a *S. aureus* meticilin-resistente (234), En 2004 el coste por paciente y día fue de 5.878 dólares en el grupo de *S. aureus* meticilin-resistente y de 2.073 en el grupo de *S. aureus* meticilin-sensible ($p=0.003$), con una diferencia diaria entre ambos de 3.805 dólares. Si bien es cierto que al estratificar en función de la gravedad del cuadro y de la comorbilidad sólo existen diferencias entre los pacientes más complejos (235). Estas cifras son similares a las de un estudio llevado a cabo en un

centro eminentemente traumatológico en el que el coste de la hospitalización de la bacteriemia por *S. aureus* fue de 21.577 dólares en el grupo de *S. aureus* meticilin resistente frente a 11.668 dólares en el grupo sensible a la meticilina (190). Diferencia de costes similares encuentra Cosgrove (236) en un estudio llevado a cabo en 348 pacientes en el año 2005, de los que 96 son SAMR, encontrando que el coste fue de 19.212 dólares en el grupo de *S. aureus* meticilin-sensible frente al coste medio de la estancia del grupo *S. aureus* meticilin resistente, que fue de 26.424 dólares.

Asimismo, se considera que los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* meticilin resistente tienen una prolongación de la duración de la estancia hospitalaria tras la positividad de los hemocultivos de 1,5 veces comparados con los casos debidos a *S. aureus* meticilin sensible (190, 237), pasando de 14,2 a 19,1 días de estancia media (190). En el estudio de Cosgrove (236) la estancia media fue dos días superior en el grupo de *S. aureus* meticilin resistente (7 frente a 9 días); tras ajustar el modelo con un estudio multivariante, SAMR incrementa la estancia en 1,36 veces respecto a *S. aureus* meticilin sensible.

Basándose en la literatura se calculó el coste de la adquisición de la medicación, así como el coste de la administración intravenosa de vancomicina en el tratamiento de *S. aureus* meticilin-resistente. El coste estimado de un vial de vancomicina de 1 gramo es de 9 dólares (entre 29 y 43 dólares si se suman todos los costes de su administración). El coste total estimado del ingreso hospitalario oscila entre 22.493 y 26.446 dólares en los casos de infección complicada de piel y tejidos blandos, neumonía nosocomial y bacteriemia, ascendiendo a 48.925 dólares en caso de tratarse de una endocarditis infecciosa (238).

En las Unidades de Cuidados Intensivos la bacteriemia por catéter central se asocia con un incremento de los días de estancia en estas unidades y de hospitalización así como una mayor necesidad de procedimientos de sustitución renal y más días de ventilación mecánica. Se estima que el incremento del coste es de 51.405 euros frente a 37.820 euros en los pacientes que no presentan bacteriemia asociada a catéter; similar al exceso de gasto descrito por DiGiovine

(18), de 15.965 dólares, aunque inferior a los 40.890 dólares de gasto extra derivado publicado en otro estudio (17).

En pacientes en hemodiálisis ingresados por una bacteriemia por *S. aureus* la estancia media es de 14,7 días con un coste medio de hospitalización de 20.685 dólares, siendo más notable en el grupo que se dializa a través de catéteres tunelizados (22.430 dólares) que en los que lo hacen a través de fístula arteriovenosa (17.888 dólares). La presencia de complicaciones derivadas de la bacteriemia conlleva un incremento medio de 14.000 dólares por paciente. La tasa de recurrencia de *S. aureus* se sitúa a las 12 semanas en torno al 13%, con un coste medio de cada readmisión de 24.317 dólares (142).

3.5.2. Reducción de costes derivados. Papel de la medicación oral y de los hospitales de día.

La infección nosocomial supone un incremento considerable de la estancia hospitalaria y la necesidad de pautar un tratamiento antibiótico intravenoso que conlleva en muchas ocasiones, la inserción de un nuevo acceso vascular, con un riesgo añadido de nuevas infecciones, estimándose que la incidencia de bacteriemia asociada a catéter es de 0,3 episodios por cada 1000 catéter- día, con un coste aproximado entre 4.420 y 7.229 dólares por episodio (239).

En ciertas circunstancias el tratamiento pautado podría administrarse de manera intravenosa en hospitales de día o en el domicilio del paciente; sin embargo, estos programas no están instaurados universalmente y, desde el punto de vista económico, son menos coste-efectivos que el tratamiento oral ambulatorio. El paso de medicación intravenosa a una formulación oral permite un ahorro de 1191 dólares por paciente, incluyendo la reducción que supone disminuir la estancia hospitalaria (240).

III. Justificación del estudio.

La evolución de la práctica médica, con procedimientos diagnósticos y terapéuticos más agresivos, condiciona un incremento de la calidad de vida y de la supervivencia de la población. Sin embargo, este desarrollo técnico conlleva un porcentaje frecuente de complicaciones durante la estancia hospitalaria. Sin duda, una de las más destacadas es la infección nosocomial. Dentro de éstas, una de las más importantes es la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* que hoy en día supone una de las causas más frecuentes de infección de adquisición comunitaria y la primera causa de bacteriemia nosocomial (241, 242). La incidencia anual es de 28,4 casos por cada 100.000 ingresos hospitalarios (65, 68), lo que supone una tasa de mortalidad anual de 4,9 casos por cada 100.000 personas. La tasa de mortalidad de la infección invasiva por *S. aureus* es alta, variando entre el 19 y el 34% (65, 151, 195, 224).

Estas bacteriemias pueden ser adquiridas en la comunidad o bien de ámbito nosocomial, jugando, en este segundo caso, un papel fundamental la bacteriemia por catéter intravenoso. La existencia durante el ingreso de una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* supone iniciar un tratamiento antibiótico intravenoso prolongado, lo que condiciona la posible aparición de efectos secundarios debidos a la medicación empleada, la posibilidad de una nueva bacteriemia por el catéter utilizado para la administración del tratamiento pautado y el alargamiento de la estancia hospitalaria con el consiguiente incremento del coste del proceso asistencial. Si se consiguiese disminuir la duración del tratamiento antibiótico parenteral, podríamos contribuir a reducir la estancia hospitalaria y acortar el tiempo de exposición del paciente a nuevas infecciones nosocomiales, con la reducción subsecuente de la morbi-mortalidad y del gasto sanitario. En este sentido, el análisis de una serie de tiempos teóricos que tuvieran en cuenta la situación hemodinámica del paciente y la posibilidad de la ingesta oral permitirían el establecimiento de unos criterios de secuenciación del tratamiento antibiótico desde la vía intravenosa a la vía oral que podrían ayudar a evitar estas complicaciones derivadas del incremento de la estancia hospitalaria secundario a la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

Aparte de las complicaciones que puedan surgir durante el ingreso hospitalario, la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* puede reaparecer tiempo después bien por recurrencia de la infección en el mismo lugar de la infección original o bien en forma de infección metastásica tardía a distancia. La mayoría de los estudios de seguimiento a largo plazo se centran en las complicaciones endovasculares tardías. Sin embargo, *Staphylococcus aureus* puede recurrir con frecuencia en localizaciones osteoarticulares, asociadas o no a dispositivos protésicos o material de osteosíntesis, si bien es cierto que la información en este sentido es escasa. Creemos que un conocimiento más profundo de los factores de riesgo que condicionan el desarrollo posterior de una infección osteoarticular metastásica tardía nos permitiría identificar un subgrupo de pacientes sobre los que adoptar una actitud terapéutica más agresiva y un seguimiento más estrecho, así como una corrección de aquellas prácticas asistenciales que condicionan este incremento del riesgo.

IV. Hipótesis.

Los pacientes que presentan una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* se podrían beneficiar de un tratamiento precoz oral que evitase la prolongación de la estancia hospitalaria y el desarrollo de infecciones nosocomiales debidas a la utilización de antibioterapia parenteral para el tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

La bacteriemia asociada a catéter por *Staphylococcus aureus* supone un incremento en la morbi-mortalidad, un aumento de la estancia hospitalaria y del gasto sanitario en nuestros hospitales que podríamos disminuir si evitásemos la aparición de una bacteriemia complicada por catéter. Para ello sería preciso identificar una serie de predictores clínicos sencillos que permitiesen caracterizar un subgrupo de pacientes con mayor riesgo y contar, además, con tratamientos orales seguros y eficaces que pudiesen ser administrados de una manera precoz.

Existen una serie de factores de riesgo de infección osteoarticular metastásica tardía secundaria a la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* que nos permitirían identificar un subgrupo de pacientes sobre los que extremar las medidas de vigilancia, instaurar un tratamiento antibiótico precoz eficaz y cambiar la actitud hacia la misma para prevenir esta complicación devastadora a largo plazo.

V. Objetivos.

1. Describir la población con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y conocer los factores pronósticos de mortalidad.
2. Estudiar la población con bacteriemia por catéter por *Staphylococcus aureus*. Conocer los factores pronósticos de mortalidad y los predictores de bacteriemia por catéter complicada, fundamentalmente los relacionados con el tratamiento antibiótico.
3. Conocer las complicaciones médicas derivadas del incremento de la estancia hospitalaria que conlleva la necesidad de tratamiento intravenoso prolongado.
4. Estudiar las implicaciones económicas derivadas de la prolongación de la estancia hospitalaria debidas al tratamiento parenteral de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.
5. Estudiar las complicaciones tardías de la población con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Conocer los factores de riesgo de la aparición de infección osteoarticular metastásica tardía por *Staphylococcus aureus*.

VI. Material y métodos.

1. Tipo de estudio.

Estudio de cohortes observacional retrospectivo de pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* desarrollado en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

Este hospital terciario, adscrito a la Universidad Complutense de Madrid, consta de 1300 camas de hospitalización, con 42.618 ingresos durante el año 2006, con múltiples servicios médicos y quirúrgicos.

2. Criterios de inclusión.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años que presentaron al menos un hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus* entre el 1 de Enero de 2002 y el 31 de Diciembre de 2004 en el Hospital 12 de Octubre de Madrid.

En aquellos casos en los que el paciente hubiese presentado bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en dos o más ocasiones diferentes durante este periodo se consideró la primera como el episodio a analizar, siendo el resto incluidas dentro del apartado de complicaciones a largo plazo.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron un cultivo de tejido orgánico positivo para *Staphylococcus aureus* que no llevara asociado crecimiento del mismo en hemocultivos extraídos por venopunción o de alguna de las luces de un catéter central, si el paciente era portador del mismo. Se excluyeron, además, aquellos pacientes, que aún teniendo al menos un hemocultivo positivo para *Staphylococcus aureus* tuvieran una historia clínica incompleta que no permitiese el análisis posterior, aquellos casos que fuesen tratados en el Hospital de Día, los pacientes derivados a otros hospitales o en aquellos casos en los que la presencia de *Staphylococcus aureus* en una botella de hemocultivo fue considerado por el médico clínico responsable como contaminación de la muestra y no se hubiese establecido tratamiento antiestafilocócico.

3. Variables del estudio.

3.1. Relación de variables recogidas en el análisis.

Datos de filiación del paciente, incluido la fecha de nacimiento, la fecha de ingreso hospitalario, el servicio hospitalario donde los hemocultivos fueron obtenidos, así como la existencia de contacto previo con el medio hospitalario (ingreso hospitalario reciente o manejo en el hospital de día). En este primer apartado se tuvieron en cuenta diferentes enfermedades de base que pudieran tener importancia pronóstica, especialmente aquellas que pudiesen condicionar mayor riesgo de enfermedad osteoarticular tardía.

Información del **episodio de bacteriemia** por *Staphylococcus aureus*. En este apartado se registró la información referente al ingreso hospitalario. Se tuvo en cuenta la información microbiológica que incluyó la fecha de obtención de los hemocultivos, el número de botellas y sets de hemocultivos crecidos, la presencia de bacteriemia polimicrobiana y la resistencia a oxacilina de *Staphylococcus aureus*. Se obtuvieron diferentes características clínicas como la presencia de fiebre, tanto global como tras la retirada del catéter, de leucocitosis, el tipo de catéter venoso utilizado, el grado de severidad de la sepsis, la presencia de deterioro de la función renal para el ajuste de la dosis antibiótica y los síndromes infecciosos debidos a *Staphylococcus aureus*. Se codificaron hasta tres diagnósticos clínicos diferentes si éstos se presentaron al diagnóstico. Se consideraron todos los antibióticos, tanto parenterales como por vía oral, administrados desde el inicio de la clínica y/o desde 48 horas antes del hemocultivo hasta 6 semanas después del hemocultivo o del alta hospitalaria, obteniéndose información sobre los datos del principio activo, su vía de administración, la dosis diaria en gramos, las fechas de inicio y fin del tratamiento. Respecto al manejo de la bacteriemia se tuvo en cuenta, además, si se llevó a cabo algún procedimiento quirúrgico para el manejo de la bacteriemia por *S. aureus*, incluyendo los casos de sellado del catéter permanente si éste se conservó. Se recogieron las incidencias debidas a la administración intravenosa de la medicación de la bacteriemia teniendo en cuenta si se requirió un nuevo dispositivo intravascular para continuar el tratamiento y si

éste tuvo que ser sustituido, especificando el motivo (complicación química, inmunológica o infecciosa). Asimismo se revisaron las complicaciones (infecciosas y no infecciosas) ocurridas durante la prolongación de la estancia hospitalaria. Finalmente se obtuvieron diferentes tiempos relevantes del ingreso hospitalario (tanto reales como teóricos). Se recogió las fechas en las que el paciente toleró la ingesta oral así como los tiempos teóricos calculados de secuenciación al tratamiento oral y la fecha estimada de alta si no hubiera ocurrido la bacteriemia por *S. aureus* así como la fecha real del alta y la evolución al alta hospitalaria.

Por otra parte se registraron los datos concernientes al **seguimiento a largo plazo** del paciente. En este apartado se registró si existió seguimiento, durante cuánto tiempo y si incluyó contacto telefónico con el paciente. Las **complicaciones** a largo plazo fueron englobadas en complicaciones generales y osteoarticulares. Las primeras fueron divididas en complicaciones no infecciosas, en infecciosas por microorganismos diferentes a *Staphylococcus aureus* y complicaciones debidas a *S. aureus*. De todas ellas se registró la fecha del evento así como el cuadro clínico y de la complicación más significativa se registró la evolución de la misma. Respecto a las complicaciones osteoarticulares por *Staphylococcus aureus* se dividieron en artritis, osteomielitis y espondilitis, especificando su localización y su relación con material de osteosíntesis previo. Finalmente se registró la fecha de fallecimiento y si su causa era debida a la infección por *S. aureus* o era independiente de ésta.

La hoja de recogida de datos para cada paciente se recoge en el Anexo I.

3.2. Metodología de recogida de la información.

Para la obtención de los datos se realizó una revisión sistemática de la historia clínica, de la red informática interna y de la red de información del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario 12 de Octubre.

1. **Historia clínica.** De la historia clínica del paciente se utilizó:

1.a. Historia médica: de ella se obtuvieron los datos de filiación así como las fechas de ingreso y de alta hospitalaria: se recogieron los antecedentes personales de interés del paciente, la presencia de leucocitosis, así como su duración, y la

valoración clínica del grado de sepsis, además del tipo de catéter utilizado, del foco infeccioso y de si se realizó algún procedimiento quirúrgico para el tratamiento de la infección bacteriémica. Además se recogió el dato del comienzo de la ingesta oral del paciente y si fue necesario la canalización de nueva vía para el tratamiento antibiótico parenteral de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* así como las complicaciones derivadas de la misma. De la historia médica, para el seguimiento, se recogieron las diferentes complicaciones aparecidas así como la evolución de las mismas.

1.b. Gráficas de constantes vitales. Utilizadas para valorar la presencia de fiebre y su duración así como la situación hemodinámica del paciente. Su registro permitió calcular los días de fiebre con el catéter intravenoso insertado así como la duración de la fiebre una vez éste fue retirado.

1.c. Historia de enfermería. En ésta se confirmó el tipo de catéter venoso utilizado, la fecha de implantación y retirada del mismo así como los cambios realizados por flebitis. Permitted, además, constatar los datos de ingesta del paciente así como la dosis, duración y vía de administración de cada antibiótico pautado. La confirmación de que la medicación fue administrada por el personal de enfermería se hizo comprobando los registros de enfermería (siendo válido en los casos en los que la dispensación había sido firmada).

2. Red informática del Hospital 12 de Octubre.

2.a. Permitted, en primer lugar, controlar los ingresos hospitalarios previos del paciente así como las visitas a la sala de hemodiálisis o al Hospital de día (ambiente nosocomial) así como los ingresos posteriores al alta o el seguimiento en la consulta externa del hospital.

2.b. Se accedió a los diferentes controles de hemograma y bioquímica de cada paciente para valorar, durante el ingreso, la cifra de leucocitos y la duración de la leucocitosis si ésta existió, así como la cifra de creatinina (utilizada para valorar si las dosis de antibiótico se ajustaron correctamente al aclaramiento de creatinina) y las alteraciones analíticas secundarias a los efectos adversos de la medicación antimicrobiana utilizada.

2.c. Sistema informatizado de dispensación de medicamentos del Servicio de Farmacia del Hospital. Se comprobó la administración de la medicación mediante registro informático a cada paciente en aquellos casos en los que estaba disponible esta información.

3. **Microbiología.** Se obtuvieron de la red informática del Servicio de Microbiología los datos concernientes a los hemocultivos extraídos durante el ingreso, anotando de cada uno de ellos el número de botellas y de sets crecidos así como la fecha de cada uno de ellos. Se identificaron la resistencia a la oxacilina y el carácter polimicrobiano de la bacteriemia.

4. El **seguimiento** se basó en varias estrategias. Con la red informática interna del Hospital se obtuvieron los resultados microbiológicos posteriores al ingreso de todos los pacientes para descartar infecciones relacionadas (revisando tanto los hemocultivos como los cultivos de cualquier otra muestra orgánica) y se revisaron todos los movimientos de la historia clínica del paciente tanto de la consulta como de ingresos posteriores con la obtención de los informes médicos generados. Además del seguimiento informático se revisó cada historia clínica con el fin de comprobar los comentarios de evolución de cada servicio que siguió posteriormente al paciente. El seguimiento máximo ha sido de 36 meses con este procedimiento. En aquellos casos en los que por estos métodos no fue posible el seguimiento de al menos 24 meses se procedió a realizar una llamada telefónica al domicilio del paciente. En los casos de tratamiento oral ambulatorio se confirmó en la historia clínica o se preguntó al paciente por teléfono si había seguido el tratamiento prescrito al alta.

4. Procedimientos microbiológicos.

Las muestras de sangre fueron inoculadas y procesadas en un sistema automático de hemocultivo (BacT/Alert, bioMérieux, Durham, NC; ó BACTEC 9240, Becton Dickinson Microbiological Systems, Sparks, MD). Para la identificación y los tests de suceptibilidad se utilizaron medios convencionales y el Sistema Wider (Soria Melguizo, Madrid). Para el test de sensibilidad a la oxacilina

se utilizó la técnica de Mueller-Hinton de difusión en agar, siguiendo las recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards (243). *S. aureus* fue identificado por la presencia en los hemocultivos de colonias de cocos gram positivos catalasa y coagulasa positivos en plasma tras 24 horas de incubación.

5. Definiciones.

5.1. Factores de riesgo.

Dentro de las **enfermedades neoplásicas** se establecieron tres grupos: enfermedad tumoral no hematológica sin metástasis, con enfermedad metastásica y, por último, enfermedad hematológica tipo leucemia, linfoma y de células plasmáticas. Se consideró enfermedad tumoral aquella que el paciente presentaba previa al ingreso o aquella que se diagnosticó durante el ingreso en el que desarrolla la bacteriemia por *S. aureus*.

Como paciente **VIH** positivo se consideró la existencia de diagnóstico previo de VIH, independientemente del estadio clínico y de las cifras de linfocitos CD4+; si bien sólo un paciente tenía cifras inferiores a los 100 CD4+ al momento de la bacteriemia.

Se valoró la utilización de **fármacos inmunosupresores**, excluyéndose de este apartado la utilización de esteroides, que se registraron de manera independiente.

Se consideró que el paciente había recibido **tratamiento esteroideo** si había recibido más de 20 miligramos (mg) al día de prednisona oral durante más de una semana o menos de 20 mg diarios durante más de 3 meses. Si el paciente había recibido otra medicación esteroidea diferente se equiparó a su equivalencia en dosis.

Se definió **osteoporosis** como una medición de la densidad mineral ósea (DMO) por densitometría de doble energía inferior a menos 2,5 desviaciones

estándar de la puntuación *T* (basado en la DMO media de la población adulta joven sana) (244) o la presencia de fracturas óseas atribuidas a la osteoporosis.

El diagnóstico de **artrosis** se consideró ante la presencia en los antecedentes personales de síntomas compatibles como dolor mecánico articular, hallazgos radiológicos típicos (osteofitos, pinzamiento, esclerosis subcondral y geodas) y normalidad de marcadores analíticos como la velocidad de sedimentación, la bioquímica o el hemograma básico.

Ambiente nosocomial se definió como aquel paciente que había sido dado de alta del hospital en los 30 días anteriores o aquellos que se encontraban institucionalizados en centros médicos de pacientes crónicos o aquellos con contacto continuo ambulatorio con el centro hospitalario como ocurre con los pacientes onco-hematológicos que habían acudido al Hospital de día de oncología o de hematología o los pacientes en programa de hemodiálisis ambulatoria.

5.2. Ingreso hospitalario y complicaciones.

La bacteriemia por *S. aureus* se consideró **nosocomial** si el primer hemocultivo positivo se obtuvo pasadas 48 horas desde el ingreso hospitalario y no existía evidencia clínica de infección al ingreso (1). La bacteriemia se consideró de **adquisición comunitaria** si el primer hemocultivo positivo se obtuvo en las primeras 48 horas del ingreso o si existía evidencia de infección por *Staphylococcus aureus* en el momento del ingreso.

Se consideró **contaminación del hemocultivo** (245) por *S. aureus* cuando el paciente tenía un solo hemocultivo positivo en ausencia de ninguna evidencia clínica de infección (fiebre, leucocitosis o signos locales o generales de infección) que sugiriesen la presencia de *S. aureus* en opinión del médico responsable del paciente o del interconsultor de la Unidad de Enfermedades Infecciosas si fue requerido.

Se definió **bacteriemia primaria**, o sin foco, a aquella que ocurría en ausencia de una aparente puerta de entrada.

Se definió “**hemocultivo 1**” como el primer hemocultivo obtenido, caracterizado por la fecha de obtención, el número de sets en los que creció, el número de botellas en los que se obtuvieron, si fue polimicrobiana y si se trató de *S. aureus* meticilin-resistentes (SAMR) o *S. aureus* meticilin-sensibles (SAMS). Los “hemocultivos 2 a 4” se definieron como aquellos hemocultivos positivos para *S. aureus* obtenidos desde el primer al séptimo día después del primer hemocultivo positivo. Éstos se caracterizaron por la fecha de obtención, el número de sets en los que creció y el número de botellas en los que se obtuvieron.

Hemocultivos de control se definieron como aquellos hemocultivos obtenidos entre 48 horas y 7 días después del último hemocultivo positivo (“hemocultivos 2 a 4”), pudiendo ser positivos si persistía el crecimiento de *Staphylococcus aureus* en los mismos o negativos.

Las definiciones de **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)**, **SRIS grave**, **Shock séptico** y **Fallo multiorgánico (FMO)** se recogen en la Tabla 4:

Tabla 4. Definiciones de la respuesta sistémica a la infección.

Términos	Definiciones	Comentarios
SRIS	Cumplir al menos 2 criterios: -Temperatura >38°C ó <36°C. - Frecuencia cardíaca >90 lpm. -Frecuencia respiratoria >20 mm Hg ó paCO ₂ < 32 mmHg. - leucocitosis >12.000 cel/mm ³ ó <4.000 cel/mm ³ ó >10% de formas inmaduras.	Respuesta inflamatoria sistémica a una situación de estrés. Si se sospecha clínicamente etiología infecciosa el SRIS se considera sepsis (246).
SRIS grave	SRIS asociada con disfunción de un órgano a distancia del lugar de la infección, hipoperfusión o hipotensión.	Las anormalidades incluyen acidosis láctica, oliguria, alteración mental o daño agudo pulmonar (247). La hipotensión debe ser reversible con volumen.
Shock séptico	Sepsis con hipotensión‡ que a pesar de reposición de volumen adecuada precisa de drogas vasoactivas.	Se considera refractario si no responde a una hora de tratamiento vasopresor.
FMO	Presencia de disfunción de órganos en pacientes críticos donde la homeostasis no puede ser mantenida sin una intervención terapéutica.	

‡: Hipotensión se define como presión arterial sistólica <90 mmHg, presión arterial media <70 mm Hg ó una reducción de la presión basal >40 mmHg.

Fiebre se definió como la presencia de una temperatura axilar mayor de 38°C en las 48 horas previas o posteriores a la extracción del primer hemocultivo positivo para *S. aureus*.

Leucocitosis se definió como la presencia de más de 10.000 leucocitos/mm³ en las 48 horas previas o posteriores a la extracción del primer hemocultivo positivo.

La **bacteriemia complicada** incluiría todos los casos de endocarditis, aún sin relación con dispositivos intravasculares así como todas aquellas bacteriemias relacionadas con catéter que presentan secundariamente una endocarditis, una tromboflebitis séptica (demostrada con ecografía) o un absceso metastático como artritis, absceso pulmonar embólico o a otro nivel (fundamentalmente óseo o epidural).

Se consideró que la bacteriemia estaba relacionada con un **catéter intravascular** si no había otro foco para la bacteriemia y se identificaban al menos una de las siguientes condiciones: inflamación en el punto de inserción del catéter, drenaje purulento en el lugar de la inserción del catéter con cultivo positivo para *Staphylococcus aureus* o el crecimiento del mismo en un cultivo semicuantitativo de la punta de catéter.

La **endocarditis** se consideró en aquellos casos que cumplieran los criterios de Duke (248).

La **infección osteoarticular** durante el ingreso fue considerada siempre un foco secundario (metastásico) excepto que existiera evidencia clínica de inoculación directa (como traumatismo o cirugía).

Se consideró que la **neumonía** era el origen de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* si se cumplían los siguientes criterios: la existencia de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax en las primeras 24 horas tras la bacteriemia, el cultivo de *Staphylococcus aureus* en el esputo o en el aspirado endotraqueal el día de la bacteriemia o en las 72 horas antes de la misma y la ausencia de otro foco clínico para la bacteriemia.

Tratamiento antibiótico adecuado: se consideraron tres situaciones:

Tratamiento de elección (o indicado) para *S. aureus oxacilin-sensible*: en caso de aislarse en los hemocultivos SAOS, se considera indicado aquel régimen antibiótico que incluya cefazolina o cloxacilina.

Tratamiento eficaz para *S. aureus oxacilin-sensible*: aquel régimen terapéutico que incluyese antibióticos con actividad antiestafilocócica diferente al tratamiento de elección (cefazolina o cloxacilina) como: Amoxicilina-clavulánico intravenoso, Carbapenemes, Cefepime, Levofloxacino intravenoso, Penicilinas antipseudomónicas como Piperacilina-Tazobactam intravenosa, Teicoplanina intramuscular o intravenosa, Vancomicina intravenosa o Linezolid oral o intravenoso.

Tratamiento de elección (o indicado) para *S. aureus oxacilin-resistente*: en aquellos casos producidos por SAOR, se consideró únicamente la posibilidad de tratamiento indicado, que incluiría Teicoplanina intramuscular o intravenosa, Vancomicina intravenosa o Linezolid oral o intravenoso.

Se consideró que la **dosis antibiótica** era **adecuada** si la posología se ajustaba a las dosis aceptadas en la práctica clínica. Para las bacteriemias complicadas se aceptó una dosis de Cloxacilina de 2 gramos cada 4 horas y de 2 gramos cada 8 horas en las no complicadas, en el caso de Cefazolina se aceptó una dosis de 2 gramos cada 8 horas en las complicadas y de 1 gramo cada 8 horas en las no complicadas. Para Linezolid (600 mg cada 12 horas), Vancomicina (15 mg/Kg cada 12 horas) y Teicoplanina (400 mg cada 12 horas el primer día y 400 mg cada 24 horas los sucesivos) las dosis fueron las mismas en los casos de bacteriemia complicada y no complicada (41, 44, 45, 183, 249, 250). Si el paciente presentaba deterioro agudo de la función renal durante el ingreso o insuficiencia renal crónica previa al ingreso se consideró adecuada la dosis teniendo en cuenta el aclaramiento renal del paciente.

Duración adecuada total se definió como la suma, en días, de la duración del tratamiento eficaz y del tratamiento de elección en los casos de SAOS o como la duración del tratamiento de elección en caso de infección por SAOR. En los

casos no complicados se consideró como adecuado (tratamiento intravenoso de al menos 14 días), aceptable (tratamiento intravenoso entre 10 y 14 días) o subóptimo (menos de 10 días). En las complicadas se definieron dos categorías: adecuada (tratamiento intravenoso de al menos 28 días) o subóptimo (menos de 28 días). Se consideró adecuado 14 días para las infecciones del lecho quirúrgico, bacteriemias no complicadas por catéter y de piel y tejidos blandos y 28 días para bacteriemias sin foco o endocarditis (40, 41, 44, 45). En relación con este concepto se definió el **Tiempo de tratamiento antibiótico adecuado total** dirigido a *S. aureus* (TTAT), en días, como la diferencia entre el final del tratamiento indicado y el inicio del tratamiento eficaz para SAOS; ya que en SAOR solo se considera la posibilidad de un tratamiento indicado.

Duración adecuada del tratamiento de elección se definió como la duración del tratamiento de elección para SAOS o para SAOR. Se utilizaron las mismas categorías que en el caso anterior. Se consideró un **Tiempo de tratamiento antibiótico adecuado de elección** dirigido a *S. aureus* (TTAI), en días, como la diferencia entre el último día de tratamiento indicado y el primero, tanto para SAOS como para SAOR.

La **evolución durante el ingreso** se dividió en 5 categorías: a) sobrevive sin secuelas; b) sobrevive con secuelas leves; c) sobrevive con secuelas graves, d) muerte no relacionada y e) muerte relacionada. Se consideró que la **muerte** estaba **relacionada** con la bacteriemia por *S. aureus* si se cumplía uno o más de los siguientes criterios: pacientes que fallecían con una infección persistente no controlada y/o hemocultivos persistentemente positivos, o que fallecían en los 14 días siguientes a la fecha de hemocultivo positivo sin otra explicación para el exitus o que se reflejase en la historia clínica que el fallecimiento era debido directamente a *S. aureus*.

El **seguimiento clínico a largo plazo** se categorizó en: a) curación sin secuelas; b) curación con secuelas leves; c) curación con secuelas graves; d) infección crónica controlada; e) no curación sin muerte relacionada y f) no curación con muerte relacionada.

Recurrencia de la infección se definió como el cultivo positivo para *Staphylococcus aureus* con el mismo antibiotipo en una localización normalmente estéril después de haber erradicado clínicamente la infección primaria

5.3. Tiempos clínicos.

De los pacientes se recogieron una serie de fechas durante el ingreso y la evolución que permitieron el cálculo de una serie de tiempos clínicos relevantes (ver Figura):

Fecha de tolerancia oral se definió como el momento en el que el paciente toleró la ingesta oral sin requerimiento de sonda nasogástrica. La ingesta a través de gastrostomía percutánea se aceptó como tolerancia oral. En aquellos pacientes que toleraban previamente a la bacteriemia se consideró la fecha de tolerancia oral como la fecha del primer hemocultivo positivo. En los pacientes que tolerando pasaban a dieta absoluta (por cirugía programada o urgente, por condición médica adversa que lo requiriese) se consideró la fecha de tolerancia oral como la última vez que inició tolerancia durante el ingreso.

Fecha de alta estimada se definió como el alta teórico si no ocurriera la bacteriemia por *S. aureus* de adquisición hospitalaria. Para obtener esta fecha se revisó los comentarios médico-quirúrgicos y de enfermería diarios de la historia clínica, lo que permitió hacer una estimación del alta del paciente en función de la evolución, intervenciones terapéuticas y de las pruebas diagnósticas relacionadas con la enfermedad por la que ingresa el paciente. Si el paciente ingresó por una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (por ejemplo: endocarditis infecciosa, bacteriemia relacionada con catéter central permanente, infección de herida quirúrgica de una intervención previa reciente) esta fecha no se tuvo en cuenta ya que se consideró ésta como el síndrome clínico primario y no como una infección intrahospitalaria excepto que durante el ingreso hubiese presentado como complicación una nueva bacteriemia por *Staphylococcus aureus* relacionada con alguna manipulación intrahospitalaria.

Fecha de terapia secuencial se consideró como el momento teórico en el que se podría hacer una terapia secuencial de tratamiento antibiótico intravenoso a una formulación oral. Los requisitos serían:

1. Tolerancia oral (definida según los criterios anteriores).
2. Al menos 48 horas afebril.
3. Al menos 48 horas de estabilidad hemodinámica (definida como ausencia de cualquiera de los criterios de SRIS y de hipotensión).

Tiempo de ingreso hasta el primer hemocultivo positivo es la estancia hospitalaria en días hasta que se aísla por primera vez en los hemocultivos *S. aureus*.

Días de hemocultivos positivos son los días que el paciente permanece con hemocultivos positivos.

Tiempo de inicio de tratamiento antibiótico eficaz (TIAE) se definió como la diferencia en días entre el inicio de un régimen antibiótico eficaz para *S. aureus oxacilin-sensible* y la fecha del primer hemocultivo positivo.

Tiempo de inicio de tratamiento antibiótico de elección (TIAI) se definió como la diferencia en días entre el inicio de un régimen antibiótico de elección para *S. aureus oxacilin-sensible* o para *S. aureus oxacilin-resistente* y la fecha del primer hemocultivo positivo.

Exceso de tiempo de ingreso hospitalario (ETIH) se definió como la diferencia en días entre la fecha real del alta y la fecha de alta estimada sin bacteriemia por *S. aureus* durante el ingreso. Esta fecha no se calculó para los pacientes que hubieran ingresado por una bacteriemia por *S. aureus* excepto que durante el ingreso hubiesen presentado como complicación una nueva bacteriemia por *S. aureus* relacionada con alguna manipulación intrahospitalaria.

Exceso de tiempo de tratamiento intravenoso (ETTI) se definió como el tiempo en días desde el momento de inicio de la terapia secuencial al final del tratamiento intravenoso.

Tiempo hasta la complicación tardía es la diferencia en días entre el primer hemocultivo positivo y el desarrollo de una complicación infecciosa por *S. aureus* en el seguimiento.

En la Figura 7 se muestra un esquema de los tiempos clínicos más importantes del estudio.

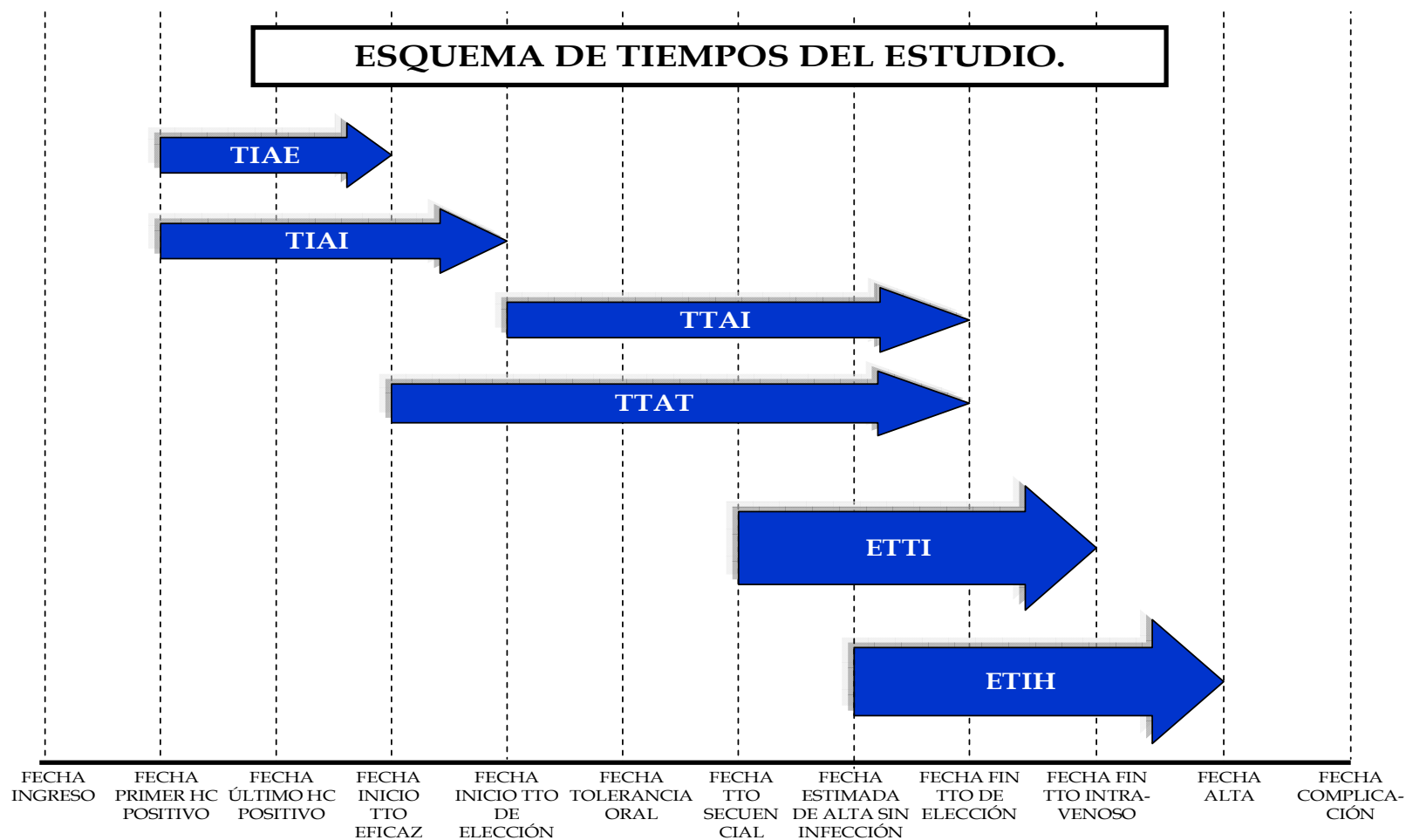


Figura 7. Tiempos relevantes del estudio.

6. Análisis estadístico.

6.1. Estudios realizados.

Se analizaron tres aspectos. Por una parte se estudió la cohorte global del estudio, seguido del análisis de la bacteriemia por catéter y finalmente se centró el análisis en la aparición de complicaciones a largo plazo, fundamentalmente las osteoarticulares metastásicas tardías.

De la **cohorte global del estudio** se realizó un análisis descriptivo de la cohorte. Posteriormente, se realizó un modelo de factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria, tanto global como directamente atribuible a la bacteriemia por *S. aureus*.

A continuación se procedió a la descripción de la población con **bacteriemia por catéter** por *Staphylococcus aureus*, a la comparación de la evolución clínica de la bacteriemia en función de la precocidad de la instauración del tratamiento intravenoso y la construcción de un modelo predictivo de bacteriemia complicada y de mortalidad, tanto global como directamente atribuible a la bacteriemia por *S. aureus*.

Finalmente, en los pacientes con seguimiento tras el alta hospitalaria, se comparó los subgrupos con complicación osteoarticular metastásica tardía y aquellos que no la presentaron.

6.2. Método estadístico.

Para la recogida de las variables relacionadas con los factores de riesgo, de los datos clínicos y del seguimiento de las complicaciones a largo plazo se diseñó una base de datos con el programa Microsoft® Access para Windows.

Las variables cuantitativas continuas se compararon mediante el t test de Student o mediante pruebas no paramétricas (si la muestra es pequeña y se vulnera el supuesto de Normalidad) como el U test de Mann-Whitney.

Las variables cuantitativas discretas se definieron con su frecuencia y sus diferencias se analizaron mediante el test de la χ^2 o el test exacto de Fisher si alguno de los valores esperados era menor de 5.

Las variables cualitativas categóricas fueron analizadas mediante la prueba χ^2 . Si alguna de las frecuencias esperadas era menor de 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher.

El estudio de los factores de riesgo para la mortalidad global y directamente relacionada con la bacteriemia por *S. aureus* durante el ingreso y de las complicaciones osteoarticulares durante el seguimiento se realizó inicialmente con un análisis univariante mediante la técnica de regresión logística para valorar aquellas variables consideradas a priori como posibles factores de riesgo y obtener así una estimación del mismo. Los odds ratios se calcularon para cada uno y se presentaron junto con sus intervalos de confianza de Wald al 95%.

En una segunda fase se completó el estudio con un análisis multivariante mediante regresión logística, considerando tanto aquellos factores de riesgo con resultado significativo (o una significación para la χ^2 de Wald ≤ 0.20) en el univariante como aquellos que tenían interés o relevancia dentro de los objetivos del estudio. En la búsqueda de un modelo final y dada la cantidad de variables considerados se compaginaron tanto el uso inicial de una selección por pasos (stepwise) con el fin de destacar las variables más relevantes, identificar aquellos factores significativos entre las posibles variables y evitar la confusión en el modelo debido a supuestas relaciones entre ellas dado que el método determina la significación del efecto de una variable en presencia de las que ya están en el modelo (χ^2 scores), como la inclusión/exclusión en función de criterios clínicos (una variable puede tener sentido estadístico pero no relevancia clínica) y los propios del estudio según las hipótesis iniciales, eligiendo como modelo final el de mayor sentido estadístico (valoración de la capacidad predictiva mediante el área bajo la curva ROC a través de su estimación mediante el estadístico c) y clínico (coherencia de los modelos).

El análisis de supervivencia se llevó a cabo mediante el método de Kaplan-Meier. Se utilizó un análisis de regresión de Cox para el ajuste de las variables analizadas en el análisis de supervivencia.

Se utilizaron los programas SPSS versión 13.0 y SAS versión 9.1 para el análisis estadístico y la aplicación STATA versión 8 para el cálculo de las curvas ROC para la selección del modelo multivariante final.

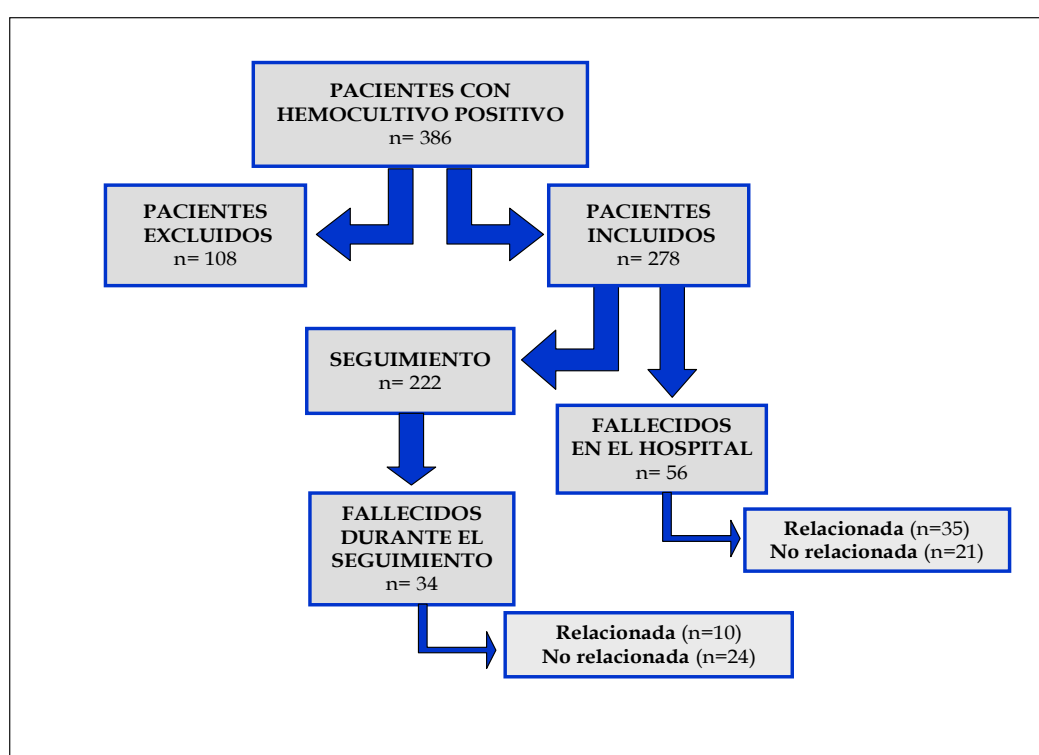
VII. Resultados.

1. Características de la población. Estudio del ingreso hospitalario.

1.1. Descripción de la población general del estudio.

Se incluyeron 386 pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, de los que se excluyeron del análisis a 108 sujetos (27,98% del total). Para el análisis final se incluyeron, por tanto, 278 pacientes (72,02% de la población inicial de estudio).

Figura 8. Esquema de seguimiento de los pacientes del estudio.



Los motivos de exclusión fueron la ausencia de la historia clínica o la presencia de la historia pero con la falta de datos básicos para el análisis en 72 casos (66,67% del total de excluidos), incongruencia entre el número de historia clínica y el asignado en los volantes de hemocultivos en 9 pacientes (8,33%), traslado a otro hospital diferente en 17 pacientes (15,74%) y tratamiento en el Hospital de Día de Oncología en 1 caso (0,92%). Se consideró que la presencia de *S. aureus* fue un contaminante en 9 casos (8,33%), no presentando ninguno de ellos complicaciones intrahospitalarias ni durante el seguimiento a largo plazo.

Tabla 5 . Características demográficas de la población del estudio.

Variable	Valor	Porcentaje
Edad	63,38 (18 - 97)	
<50 años	60	21,58
50-70 años	94	33,81
> 70 años	124	44,6
Sexo (varones)	196	67,8
Enfermedad de base		
Cardiopatía isquémica	43	15,5
Enfermedad cerebrovascular	26	9,4
Enfermedad vascular periférica	30	10,8
Diabetes Mellitus	63	22,7
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	33	11,9
Hepatopatía crónica (incluida cirrosis)	30	10,8
Hipercoagulabilidad	8	2,9
Anemia	44	15,8
VIH	9	3,2
Adicto a drogas por vía parenteral	5	1,8
Tratamiento con esteroides	29	10,4
Transplante de órgano sólido	5	1,8
Tratamiento inmunosupresor	34	12,2
Valvulopatía no protésica	39	13,5
Prolapso de la válvula mitral	1	0,4
Valvulopatía aórtica	21	7,6
Valvulopatía mitral	17	6,1
Dispositivo protésico intravascular	17	6,1
Prótesis valvular cardíaca	14	5
Tumor sólido	78	27,3
No metastásico	55	19,8
Metastásico	23	8,3
Neoplasia hematológica	16	5,8
Insuficiencia renal	40	14,4
En hemodiálisis	18	6,5
Enfermedad osteoarticular		
Prótesis articular	14	5
Material de osteosíntesis	11	4
Fractura previa	21	7,6
Tumor óseo	1	0,4
Lupus eritematoso sistémico	1	0,4
Enfermedad del tejido conectivo	3	1,1
Artritis microcristalina	6	2,2
Artritis seronegativa	2	0,7
Artritis reumatoide	4	1,4
Artrosis	33	11,9
Osteoporosis	14	5
Enfermedad del metabolismo óseo	1	0,4
Enfermedad de Paget	0	0

1.1.1. Epidemiología.

La incidencia de bacteriemia por *S. aureus* fue de 4,09 casos/1000 altas/año.

En la Tabla 5 se describen las principales características de la población del estudio. La edad media de los 278 pacientes incluidos fue de 63 años ($\pm 17,54$), con un predominio de varones (67,63% de la muestra). Agrupando las enfermedades de base, se objetiva un elevado porcentaje de pacientes con presencia de valvulopatía cardíaca no protésica (39 pacientes, 13,5%), con dispositivo intravascular protésico en 17 pacientes (6,1%), de los cuales 14 tenían una prótesis valvular cardíaca (5% del total de la muestra). En la población del estudio hay un porcentaje elevado de enfermedad tumoral previa (un 27,3%), con escasa incidencia de enfermedades hematológicas malignas (5%). Otros factores destacados son la presencia de insuficiencia renal crónica en 40 pacientes (14,4%), estando en hemodiálisis 18 (6,5% de la muestra), la presencia de diabetes mellitus en el 22,7% y la escasa representación de población con infección por VIH.

Entre los factores osteoarticulares, destaca la presencia de una fractura previa en 21 pacientes (7,6%) y la presencia de biomaterial óseo en 25 (8,99%), de los que 14 fueron prótesis articulares y 11 material de osteosíntesis. Del resto de patología osteoarticular destacaba la artrosis con 33 casos (11,9%).

El 57,9% de las bacteriemias se produjeron en el hospital, existiendo contacto previo con instituciones sanitarias en el 28% de las ocasiones. El 14% restante fue de adquisición comunitaria.

Tabla 6. Lugar de adquisición de la bacteriemia.

	Total (n= 278)	SAOS (n= 185)	SAOR (n= 92)	p
Comunitaria	39 (14,03%)	9 (4,86%)	29 (31,53%)	<0,0001
Ambiente nosocomial previo	78 (28,05%)	53 (28,64%)	25 (27,17%)	0,911
Adquisición hospitalaria	161 (57,91%)	123 (66,48%)	37 (40,21%)	<0,0001

SAOS: *Staphylococcus aureus* oxacilin sensible; SAOR: *Staphylococcus aureus* oxacilin resistente.

1.1.2. Estudio microbiológico.

De los 278 sujetos incluidos, *Staphylococcus aureus* oxacilin resistente fue aislado en 92 pacientes (32,1% de los casos).

En 21 de los 278 casos (7,6%) el aislamiento fue **polimicrobiano**. El síndrome clínico más frecuente durante el ingreso en este subgrupo fue la bacteriemia por catéter con 11 de los 21 casos (52,38%). El microorganismo más frecuentemente aislado en estos casos fue *Staphylococcus coagulasa negativo* (8 casos), seguido de bacterias del género *Streptococcus*, con 6 casos, *Escherichia coli* (5) y *Enterococcus spp* (5 casos). *Klebsiella* y *Pseudomonas spp* presentaron 1 caso cada una. En 15 de los 92 aislamientos de SAOR (16,3%) se aisló un segundo microorganismo, frente a 6 de los 186 casos de *S. aureus* oxacilin sensible (3,2%) (OR: 5,844; IC 95%: 2,18-15,62; $p < 0,001$).

La media de días desde el ingreso al primer **hemocultivo positivo** fue de 13,04 ($\pm 17,85$) días, con una mediana de 7, un mínimo de 0 y un máximo de 128 días. En 27 de los 278 pacientes (11,83%) el primer hemocultivo positivo se obtuvo el mismo día del ingreso. El 31,76% (88 pacientes) presentaron hemocultivos positivos en las primeras 48 horas del ingreso.

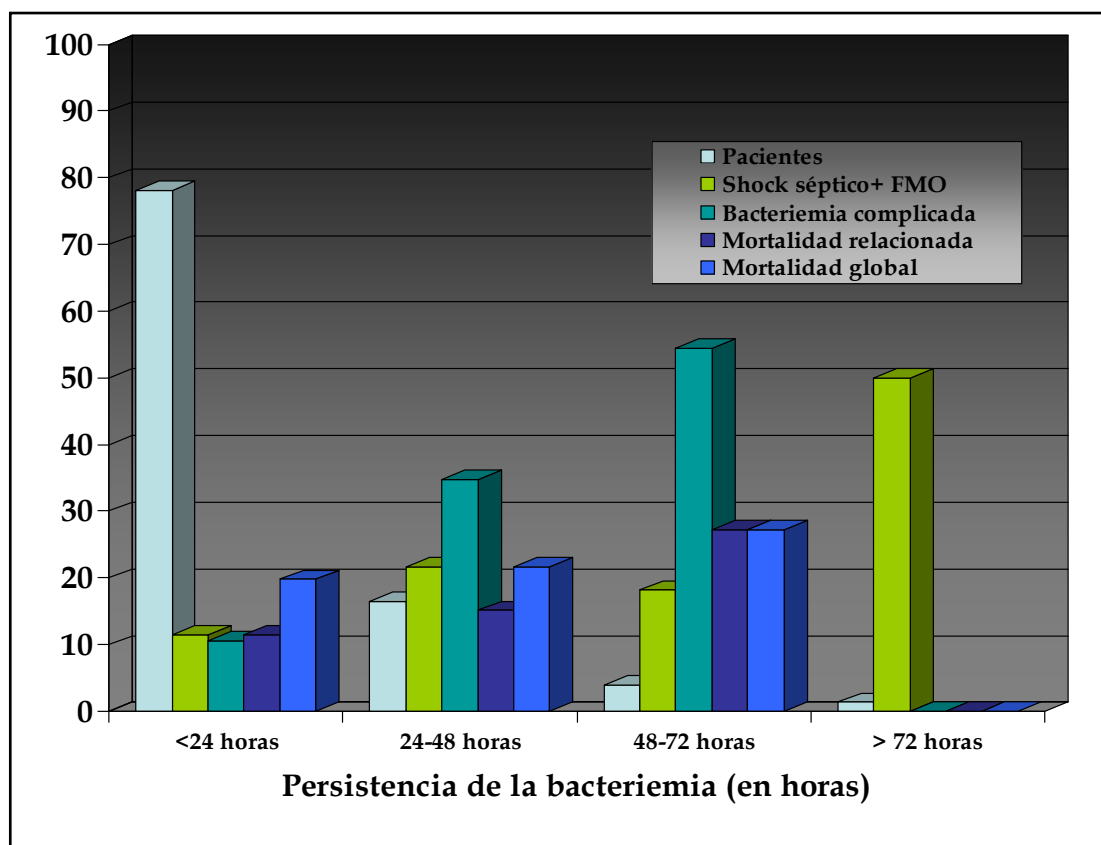
Los hemocultivos persistieron positivos una media de 0,77 días (SD \pm 1,69), con una mediana de 0 días y un máximo de 8 días.

En 217 pacientes (78,1% de la muestra) los hemocultivos persistieron positivos menos de 24 horas, en 46 casos (16,5%) entre 24 y 48 horas, en 11 pacientes (4%) entre 48 y 72 horas y en 4 pacientes persistieron positivos más allá de 72 horas. La Figura 9 muestra la relación existente entre la persistencia de los hemocultivos positivos y la aparición de diferentes complicaciones como la aparición de shock séptico y fallo multiorgánico, la aparición de bacteriemia complicada así como la mortalidad global y la relacionada directamente con la bacteriemia por *S. aureus*.

Se obtuvieron hemocultivos de control en 156 pacientes (55,1%), siendo estériles en el 92% de las ocasiones (143 pacientes) y positivos en 13 pacientes (8%). Cada número de sets positivos de la segunda tanda de hemocultivos ("hemocultivo2") multiplica en 4 veces el riesgo de que el paciente siga bacteriémico a la semana (OR: 4,279; IC del 95% de 1,246-14,7; $p = 0,0209$). La presencia de *S. aureus* oxacilin resistente en los hemocultivos se asocia con mayor

probabilidad de que los hemocultivos de control sean positivos (OR: 4,93; IC 95%: 1,477-16,480; $p=0,012$).

Figura 9. Porcentaje de complicaciones en función de la persistencia de la bacteriemia.



1.1.3. Principales focos de la bacteriemia de la cohorte.

Los hemocultivos fueron obtenidos en 30 **servicios hospitalarios** diferentes. En 105 casos (37,8%) se obtuvieron en servicios quirúrgicos, en 96 (34,5%) en servicios médicos, en 27 (9,7%) en Onco-hematología, en 30 pacientes (10,8%) en Unidades de Cuidados Intensivos, en 18 (6,5%) en Urgencias y en 2 casos en otros servicios no encuadrados en los anteriores. La unidad clínica individual más frecuente fue el Servicio de Cirugía General con 46 pacientes (16,55%). El siguiente servicio en frecuencia fue el de Medicina Interna con 34 pacientes (12,23%), seguido de Traumatología con 21 casos (7,6%) y Nefrología con 17 pacientes (6,1%). En la planta de cirugía cardiaca se aislaron 12 casos (que suponen el 4,3% de los casos). En el Servicio de Neurocirugía se aislaron 14 casos (5%). Los

pacientes oncológicos supusieron un 5% del total (14 pacientes) y los casos hematológicos un 3,6% del total (10 pacientes).

El **síndrome infeccioso** más frecuente fue la bacteriemia asociada a catéter con 149 casos (55%), como queda reflejado en la Tabla 7.

Veintitrés pacientes presentaron infección de la herida quirúrgica por *S. aureus* (8,27%), de las cuales 21 fueron infecciones profundas de la herida. 39 pacientes (14,03%) presentaron algún tipo de infección endovascular (cualquier tipo de endocarditis o tromboflebitis séptica), el 6,5% de la muestra (18 casos) presentó una endocarditis durante el ingreso. 34 pacientes presentaron una bacteriemia sin foco durante el ingreso (12,23%).

Tabla 7. Síndromes clínicos durante el ingreso.

LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN (Número de episodios y porcentaje)				
	Total (n=278)	Comunitaria (n=39)	Hospitalaria (n=239)	P
Bacteriemia por catéter	149 (53,6%)	0	149 (62,34%)	-
Venoso central	96 (34,53%)	0	96 (40,16%)	-
Venoso periférico	53 (19,06%)	0	53 (22,17%)	-
Marcapasos	2 (0,72%)	0	2 (0,84%)	-
Prótesis endovascular	3 (1,08%)	2 (5,12%)	1 (0,42%)	0,0871
Endocarditis infecciosa				
Válvula nativa	14 (5,03%)	4 (10,25%)	10 (4,18%)	0,275
Válvula protésica	4 (1,44%)	1 (2,56%)	3 (1,25%)	0,898
Mediastinitis postquirúrgica	12 (4,32%)	0	12 (5,02%)	-
Infección herida quirúrgica	23 (8,27%)	0	23 (9,62%)	-
Infección piel y tejidos blandos	19 (6,83%)	9 (23,08%)	10 (4,18%)	<0,0001
Osteoarticular	25 (8,99%)	7 (17,95%)	18 (7,53%)	0,0986
Afectación pulmonar §	25 (8,99%)	5 (12,82%)	20 (8,37%)	0,642
Bacteriemia primaria	34 (12,23%)	12 (30,77%)	22 (9,2%)	0,0009

p= comparación entre síndromes clínicos adquiridos en la comunidad o de ámbito nosocomial (incluiría los casos de hemocultivos positivos en menos de 48 horas desde el ingreso pero con contacto previo hospitalario y aquellos con hemocultivo positivo en más de 48 horas). Un paciente puede tener más de un diagnóstico sindrómico por lo que los porcentajes, aunque referidos a la columna, no suman 100%. §: incluye empiema, neumonía y embolismo séptico.

Se consideró que la bacteriemia fue complicada en 45 de los 278 pacientes (16,2%). De éstas, 39 se asociaron a infección de un catéter (central o periférico). En los 34 casos de infección sin foco evidente no hubo ningún caso catalogado como complicado frente a 45 de los 244 pacientes sin bacteriemia primaria (OR: 0,848; IC 95%: 0,802-0,896; p= 0,002).

1.2. Evolución de la bacteriemia. Mortalidad hospitalaria.

1.2.1. Aspectos clínicos del episodio de bacteriemia.

En este punto abordaremos algunos marcadores clínicos relacionados con la infección bacteriémica por *Staphylococcus aureus*, como son la leucocitosis, la fiebre y el tipo de respuesta inflamatoria sistémica observado.

El 92,09% (256 casos) presentaron **fiebre** al momento de la bacteriemia por *S. aureus*, con una media de 3,978 días de fiebre ($\pm 3,702$), mediana de 3 días y un máximo de 25 días. 160 pacientes (59,04%) tuvieron fiebre más de 72 horas. A pesar de que la duración media de la fiebre en el grupo con hemocultivo de control positivo, 6,69 días (IC 95%: 3,866-9,95), fue mayor que en aquellos con hemocultivos de control estériles o no sacados, 3,84 días (IC 95%: 3,27-4,27) la diferencia no fue significativa ($p=0,0826$).

El 54,32% (151 casos) tuvieron **leucocitosis** en el momento de la bacteriemia, siendo la media de días con leucocitosis de 3,381 ($SD \pm 4,176$) con una mediana de 2 días y un máximo de 26 días. 148 pacientes (53,24%) tuvieron leucocitosis más de 72 horas.

La presencia de leucocitosis fue más frecuente en los pacientes más graves ($p=0,0026$). Así, el 44,44% de los pacientes sin síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) tuvieron leucocitosis, frente al 66% en el grupo de SRIS leve, 61,9% en los de SRIS grave, 75% en los pacientes con shock séptico y 72,73% en los pacientes con fallo multiorgánico. Mayor leucocitosis también se constató en aquellos pacientes que fallecieron por cualquier causa durante el ingreso (67,86% frente a 50,9% en los que no murieron; $p=0,0228$) o por causas directamente atribuibles a la bacteriemia (68,57% frente a 52,56%, $p=0,07$).

La duración media de la leucocitosis es mayor en el grupo de pacientes con hemocultivo de control positivo, 6,23 días (IC 95%: 4,069-9,65), respecto a los que tienen los hemocultivos de control estériles o no se sacaron, 3,21 días (IC 95%: 3,69-3,74), ($p=0,0112$).

No hubo diferencias significativas ni en la fiebre ni en la leucocitosis en función de la resistencia a la oxacilina (ver Tabla 8).

Tabla 8. Fiebre y leucocitosis en función de la resistencia a la oxacilina.

<i>S. aureus</i>	Presencia de fiebre	Fiebre (días) Media \pm SD	Presencia de leucocitosis	Leucocitosis (días) Media \pm SD
SAOS	171/186 (91,94%)	3,79 \pm 3,67	98/186 (52,69%)	3,12 \pm 4,13
SAOR	85/92 (92,39%)	4,14 \pm 3,66	53/92 (57,61%)	3,83 \pm 4,24

S. aureus: *Staphylococcus aureus*; SAOR: *S. aureus oxacilin resistente* ; SAOS : *S. aureus oxacilin sensible*; SD : desviación estándar. Ninguna diferencia entre SAOS y SAOR es estadísticamente significativa

Ciento dieciseis pacientes (41,73%) presentaron algún grado de **síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)** al diagnóstico. Ciento sesenta y dos pacientes (58,27%) no presentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), en 56 pacientes (20,14%) esta respuesta fue leve, en 21 casos (7,55%) la respuesta fue grave. El shock séptico se presentó en 28 ocasiones (10,07%) y el fallo multiorgánico en 11 pacientes (3,96%).

Como se observa en la Tabla 9, la gravedad del cuadro séptico se relaciona con una mayor mortalidad ($p < 0,0001$), aunque no conlleva un mayor riesgo de bacteriemia complicada ($p = 0,339$).

Tabla 9. Presencia de bacteriemia complicada y muerte relacionada con la infección en función del grado de sepsis.

Sepsis	Bacteriemia complicada	Muerte relacionada
No SRIS	21/162 (12,96%)	2/162 (1,23%)
SRIS leve	12/56 (21,43%)	2/56 (3,57%)
SRIS grave	5/21 (23,81%)	5/21 (23,81%)
Shock séptico	6/28 (21,43%)	18/28 (64,29%)
FMO	1/11 (9,09%)	8/11 (72,73%)

El porcentaje de cada casilla se refiere a la aparición o no de la variable de la columna en función de cada grupo clínico de la columna sepsis. SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; FMO: fallo multiorgánico.

1.2.2. Instauración del tratamiento y complicaciones derivadas del mismo.

Ciento veintisiete pacientes con bacteriemia por SAOS reciben como tratamiento Vancomicina en algún momento (68,27%); siendo el primer antibiótico pautado en 83 casos (44,62% del total). Diez pacientes fueron predominantemente tratados con Vancomicina (5,37% del total).

De los 92 pacientes con bacteriemia por SAOR, se inició tratamiento con Vancomicina, Linezolid o Teicoplanina en 54 ocasiones (58,7%), siendo Vancomicina el primero utilizado en 45 pacientes. Cualquiera de estos tres antibióticos fue utilizado en 90 ocasiones (95,74%), siendo pautaada Vancomicina en algún momento en 84 casos (89,36%). Los dos pacientes que no recibieron ninguno de estos tres antibióticos fallecieron antes de recibir información microbiológica que informase de la resistencia a la oxacilina.

La media desde el primer hemocultivo positivo a la instauración de un **tratamiento** eficaz frente a *S. aureus* meticilin sensible fue de 0,86 días ($\pm 1,40$), con un rango de 0 a 11 días. En el caso de *S. aureus* oxacilin resistente la media es de 1,857 días ($\pm 1,97$), con un rango de 1 a 9 días, siendo la media significativamente mayor que la observada con SAOS ($p < 0,0001$). Sin embargo el comienzo de un tratamiento de elección para *S. aureus* meticilin sensible se demora hasta una media de 4,015 días ($\pm 4,68$), con un máximo de 39 días de retraso y una mediana de 3. La dosificación del tratamiento antibiótico intravenoso fue adecuada en el 83,9% de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* oxacilin sensible y en el 83,8% de los casos debidos a *S. aureus* oxacilin resistente.

Una vez diagnosticada la bacteriemia por *S. aureus*, en el 88,1% de los pacientes se canalizó un nuevo acceso vascular (246 casos). En 28 casos (10,1%) no se requirió de ningún nuevo catéter y esta información estaba ausente de la historia clínica en 4 casos (1,5%).

Durante la administración de medicación intravenosa para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus* se produjo algún tipo de **efecto adverso** derivado de la **infusión antibiótica** intravenosa en 115 pacientes (41,4%), como puede observarse en la Tabla 10.

La flebitis que requiere cambio de vía periférica fue el efecto adverso más frecuente en el tratamiento intravenoso de la bacteriemia (69,56% del total de efectos secundarios). En siete pacientes ésta fue tan repetida que obligó a la modificación del tratamiento pautaado (cloxacilina en todos los casos) por cefazolina. Estos siete pacientes (5,26% del total de pacientes con cloxacilina)

recibían una dosis de ocho o más gramos de cloxacilina al día, siendo la media de días antes del cambio a cefazolina de 11,15. Del resto de pacientes con efectos adversos derivados de la utilización de antibioterapia intravenosa destacaríamos tres casos: dos de ellos, en tratamiento con cloxacilina y sin antecedentes de hepatopatía previa, presentaron hepatotoxicidad manifestada como colestasis disociada y otro paciente presentó una vasculitis leucocitoclástica por linezolid intravenoso que obligó al cambio por teicoplanina. Sólo un paciente presentó un cuadro de Síndrome de hombre rojo.

Tabla 10. Efectos adversos de la infusión del antibiótico intravenoso.

Efecto de la infusión intravenosa	Frecuencia	Porcentaje
Flebitis que no requiere recambio vía periférica	1	0,87 %
Flebitis que requiere recambio vía periférica	80	69,56 %
Bacteriemia relacionada catéter	11	9,56 %
Tromboflebitis séptica	3	2,6 %
Endocarditis	1	0,87 %
Hombre rojo que requiere suspensión de Vancomicina	1	0,87 %
Otros efectos de la infusión que no requieren cambio	2	1,74 %
Otros efectos de la infusión que requieren cambio	16	13,91 %
Desconocido	10	8,7 %

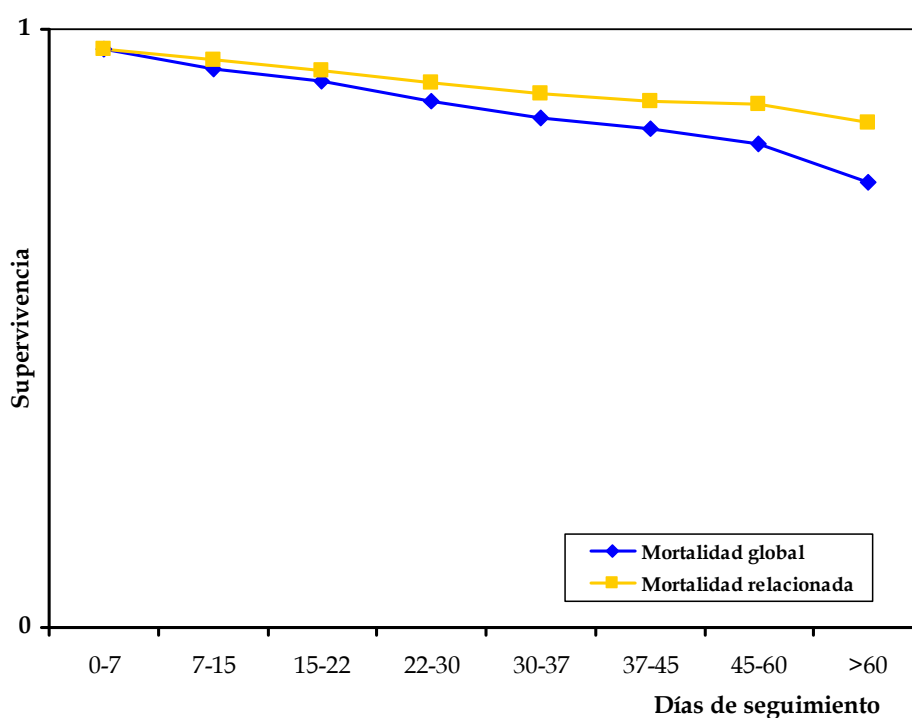
Debido al tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*, un 13,6% de los pacientes (37 de los 272 pacientes donde esta información estaba disponible) desarrollaron alguna **complicación médica debida al exceso de tiempo del ingreso** hospitalario. En el grupo de la bacteriemia por catéter (149 pacientes), 22 desarrollan una complicación de este tipo (14,8% de este grupo), frente a 15 de los 123 pacientes (12,2%) en el grupo de bacteriemia por otra causa diferente ($p=0,597$).

1.2.3. Mortalidad intrahospitalaria.

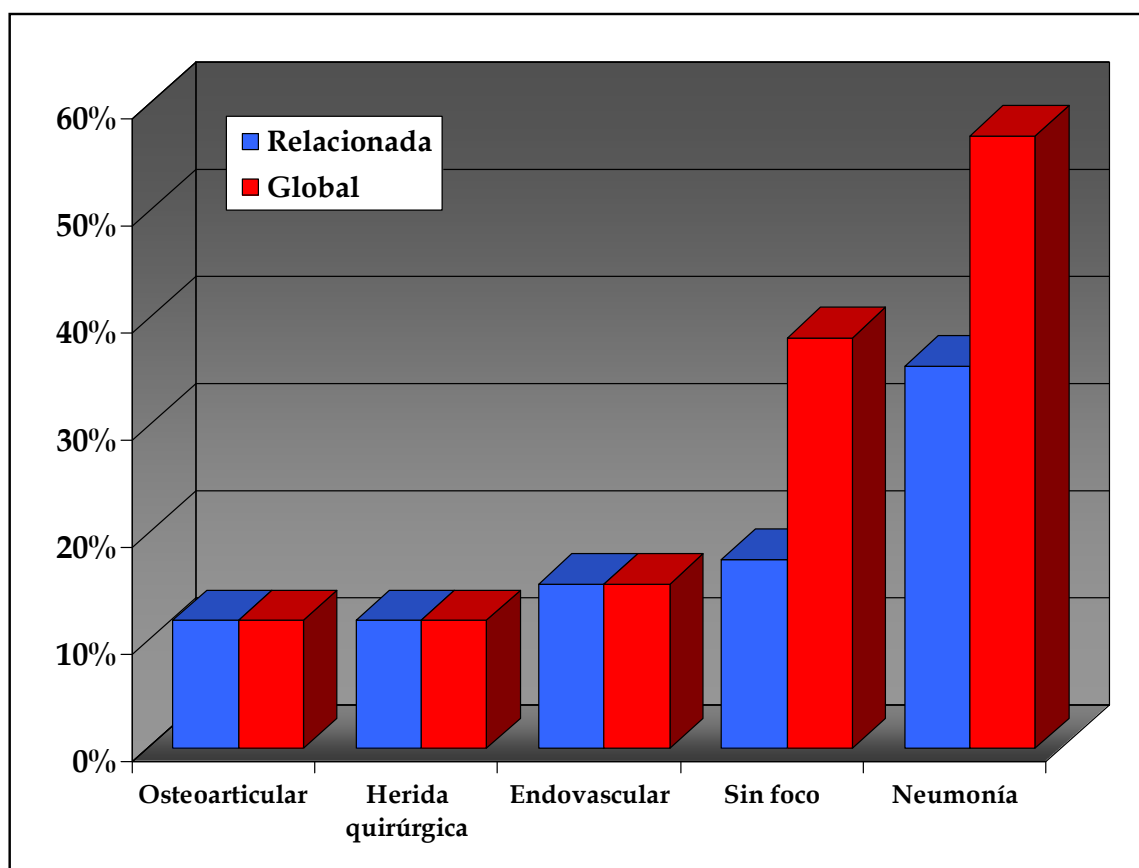
Durante el ingreso fallecen por causa directamente atribuida a la infección por *S. aureus* un total de 35 pacientes, lo que supone el 12,6% de la muestra, mientras que la mortalidad no relacionada ocurrió en 21 pacientes (7,6% de la muestra), siendo la mortalidad global del 20,2% (56 pacientes). La evolución durante el ingreso se recoge en la Tabla 11 y en la Figura 10.

Tabla 11. Evolución durante el ingreso.

Evolución	Frecuencia	Porcentaje
Curación sin secuelas	78	28,1 %
Curación con secuelas leves	102	36,7 %
Curación con secuelas graves	34	12,2 %
Infección crónica controlada	7	2,5 %
Muerte no relacionada	21	7,6%
Muerte relacionada	35	12,6%
Desconocido	1	0,4%

Figura 10. Distribución de la supervivencia durante el ingreso.

En las primeras tres semanas de ingreso ambas tasas de mortalidad son muy similares, lo que indica que la mayoría de los exitus son debidos a causas directamente imputables a la infección por *S. aureus*, mientras que a medida que avanza el ingreso se aprecia cierta tendencia a la estabilidad en los fallecimientos debidos a la infección con un aumento de los debidos a otras causas.

Figura 11. Porcentaje de mortalidad según el foco primario de la bacteriemia.

Porcentaje de muertes relacionadas y globales para cada uno de los focos primarios de bacteriemia por *S. aureus* durante el ingreso. Si nos referimos a cualquier tipo de afectación pulmonar (neumonía, embolismo séptico, empiema o absceso pulmonar), la mortalidad relacionada pasa del 35,7% al 36% y la global del 57% al 52%.

1.2.3.1. Mortalidad intrahospitalaria global.

Para el estudio de los factores de riesgo de mortalidad global y directamente relacionada se seleccionaron una serie de variables agrupadas en diferentes categorías: enfermedad de base, datos microbiológicos, situación clínica y foco primario de la bacteriemia.

El **análisis univariado de la mortalidad global** se muestra en la siguiente tabla, donde se recogen aquellas variables del estudio con un grado de significación estadística menor de 0,4. Entre los antecedentes personales de los pacientes del total de la cohorte destaca la presencia de cardiopatía isquémica y de diabetes mellitus como factores de riesgo. En cuanto a los datos microbiológicos, las variables que se relacionaron con una mayor mortalidad global fue la presencia de una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* oxacilin resistente y la presencia de

hemocultivos persistentemente positivos. La presencia de sepsis también condiciona un mayor riesgo de mortalidad. La presencia de bacteriemia por catéter o de bacteriemia primaria implica un menor riesgo de mortalidad en el estudio univariante de mortalidad global, como se recoge en la Tabla 12.

Tabla 12. Estudio univariante de la mortalidad global de la cohorte.

Mortalidad global	OR (IC 95%)	p
Enfermedad de base		
Cardiopatía isquémica	2,218 (1,08-4,557)	0,0301
Linfoma/leucemia	1,881 (0,626-5,652)	0,2607
Enfermedad vascular periférica	1,883 (0,789-4,258)	0,1589
IRC en hemodiálisis	0,477 (0,106-2,138)	0,333
Diabetes mellitus	2,857 (1,515-5,387)	0,0012
Hepatopatía crónica	1,516 (0,636-3,612)	0,3479
Edad mayor de 80 años	1,833 (0,904-3,717)	0,0927
Microbiología		
<i>Staphylococcus aureus</i> oxacilin resistente	2,249 (1,236-4,092)	0,008
Adquisición hospitalaria	1,562 (0,824-2,962)	0,1719
Hc positivo a los 7 días del inicial †	5,333(1,545-18,407)	0,0081
Evolución clínica		
Cada día de leucocitosis	1,035 (0,966-1,11)	0,3283
Fiebre persistente más de 72 horas	1,321 (0,718-2,431)	0,3711
Sepsis ¹ (SRIS grave)	3,391 (1,198-9,601)	0,0215
Sepsis ² (Shock séptico y FMO)	19,076 (8,523-42,695)	<0,0001
Foco primario de la bacteriemia		
Bacteriemia por catéter (global)	0,484 (0,266-0,881)	0,0175
Bacteriemia por catéter central	0,448 (0,224-0,896)	0,0233
Bacteriemia sin foco identificado	2,894 (1,345-6,255)	0,0066
Infección osteoarticular	0,27 (0,035-2,099)	0,2109

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Hc: hemocultivo; iv: intravenoso. Para el análisis de la **sepsis** se ha tomado como referencia la categoría “no síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) ó SRIS leve”; por lo que los OR se calculan de comparar la categoría de referencia con el “SRIS grave” ⁽¹⁾ o con la asociación de “shock séptico y fallo multiorgánico (FMO)” ⁽²⁾. Para el análisis de **hemocultivo de control** se ha tomado como referencia que éstos sean “estériles” para compararlos con la categoría “positivos” (†).

En el **análisis multivariado** el padecer una bacteriemia primaria sin foco (OR: 7,102), un shock séptico o fallo multiorgánico (OR: 41,971), un SRIS grave (OR: 5,412), la edad mayor de ochenta años (OR: 2,588), la bacteriemia de adquisición hospitalaria (OR: 3,673) y la cardiopatía isquémica (OR: 3,152) son factores independientes de riesgo para la mortalidad por cualquier causa. La capacidad predictiva de este modelo es del 85,2% (c= 0,852).

Tabla 13. Estudio multivariante de mortalidad global durante el ingreso.

Variable	OR	IC 95% de la OR	p
Edad mayor de 80 años	2,588	1,061- 6,307	0,0365
Cardiopatía isquémica	3,152	1,235- 8,043	0,0163
Adquisición hospitalaria	3,673	1,5- 8,997	0,0044
Bacteriemia sin foco identificado	7,102	2,621- 19,246	0,0001
Sepsis (SRIS grave)	5,412	1,735- 16,878	0,0036
Sepsis (Shock séptico y FMO)	41,971	14,894- 118,270	<0,0001

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; FMO: fallo multiorgánico.

1.2.3.2. Mortalidad intrahospitalaria relacionada.

La siguiente tabla muestra el **análisis univariado** correspondiente a la **mortalidad directamente relacionada** con *S. aureus* durante el ingreso.

Tabla 14. Análisis univariado de la mortalidad relacionada durante el ingreso.

Mortalidad relacionada	OR (IC 95%)	p
Enfermedad de base		
Valvulopatía protésica	1,977 (0,523-7,469)	0,3147
Tumor sólido (incluyendo metastático)	1,482 (0,651-3,377)	0,3486
VIH	2,043 (0,407-10,254)	0,3853
Enfermedad vascular periférica	2,977 (1,207-7,34)	0,0178
Diabetes mellitus	3,047 (1,453-3,612)	0,0032
Edad mayor de 80 años	1,496 (0,634- 3,532)	0,3577
Microbiología		
<i>Staphylococcus aureus</i> oxacilin resistente	1,85 (0,902-3,795)	0,0931
Bacteriemia de adquisición hospitalaria	1,562 (0,824- 2,962)	0,1719
Hc positivo a los 7 días del inicial †	10,148 (2,42- 42,563)	0,0015
Evolución clínica		
Días con leucocitosis	1,051 (0,971-1,137)	0,2225
Días de fiebre	1,049 (0,964- 1,142)	0,2687
Sepsis ¹ (SRIS grave)	16,716 (4,083- 68,433)	<0,0001
Sepsis ² (Shock séptico y FMO)	106,985 (32,474- 352,458)	<0,0001
Bacteriemia complicada	1,99 (0,862- 4,595)	0,1068
Efectos adversos del tratamiento iv (§)	1,805 (0,483-6,743)	0,38
Foco primario de la bacteriemia		
Bacteriemia por catéter (global)	0,349 (0,164-0,744)	0,0064
Bacteriemia por catéter central	0,433 (0,182-1,031)	0,0586
Bacteriemia por catéter periférico	0,511 (0,172- 1,516)	0,2261
Bacteriemia sin foco identificado	1,589 (1,345-6,255)	0,3462
Endocarditis	2,484 (0,606-4,162)	0,1346

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; iv: intravenoso. Para el análisis de la **sepsis** se ha tomado como referencia la categoría “no síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) ó SRIS leve”; por lo que los OR se calculan de comparar la categoría de referencia con el “SRIS grave” (1) o con la asociación de “shock séptico y fallo multiorgánico (FMO)” (2). Para el análisis de **hemocultivo de control** se ha tomado como referencia que éstos sean “estériles” para compararlos con la categoría “positivos” (†). Se considera **efecto adverso del tratamiento intravenoso** la presencia de “bacteriemia”, “endocarditis” o “tromboflebitis” secundaria al nuevo catéter (§).

En el estudio univariante de la mortalidad relacionada las enfermedades de base que conllevan más riesgo son la diabetes mellitus y la vasculopatía periférica. En este caso, la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* oxacilin resistente no implica un incremento del riesgo. La presencia de hemocultivos positivos de control y de grados más graves de sepsis condicionan un riesgo aumentado. La bacteriemia por catéter presenta menos riesgo individual de muerte respecto a la bacteriemia con otros focos o la bacteriemia sin foco identificado.

En el **análisis multivariado de mortalidad directamente relacionada** con la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, el tener hemocultivos de control positivos (OR: 9,04), el haber padecido una bacteriemia complicada (OR: 14,992), que el origen de la bacteriemia no sea un catéter venoso (OR: 4,32), el padecer un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave (OR: 24,884) o el haber padecido un shock séptico o un fallo multiorgánico (OR: 119,351) son factores independientes de mortalidad directamente relacionada con la bacteriemia por *S. aureus* durante el ingreso. La capacidad predictiva de este modelo es del 94,8% (c= 0,948).

Tabla 15. Análisis multivariado de mortalidad directamente relacionada con la bacteriemia por *S. aureus*.

Variable	OR	IC 95% de la OR	p
Hemocultivo positivo a los 7 días del inicial	9,04	1,05- 77,846	0,045
Bacteriemia complicada	14,992	2,575- 86,47	0,0026
Bacteriemia no debida a catéter venoso	4,230	1,112- 16,09	0,0344
SRIS grave	24,884	4,663- 132,801	<0,0001
Shock séptico y FMO	119,351	30,439- 467,979	0,0002

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; FMO: fallo multiorgánico.

2. Implicaciones clínicas y farmacoeconómicas de la bacteriemia asociada a catéter por *S. aureus*.

2.1. Características generales de la población con bacteriemia asociada a catéter.

En total, 149 pacientes de la cohorte presentaron una bacteriemia por catéter intravenoso, de los que 96 se debieron a un catéter central (64,43%) y 53 a un catéter venoso periférico.

La incidencia de bacteriemia por catéter por *S. aureus* fue de 2,19 casos/1000 altas/año.

Ciento siete de los 149 pacientes eran varones (71,8%), siendo la edad media de 63,39 años ($\pm 16,94$). Entre los antecedentes personales destacan: 54 pacientes con enfermedad neoplásica previa (36,2%), siendo metastásica en 17 casos, la presencia de enfermedad hematológica en 10 pacientes (6,7%), valvulopatía no protésica en 16 pacientes (10,7%), prótesis valvular en 4 pacientes (2,7%) y vascular en 5 casos (3,4%), mientras que sólo dos casos tenían prótesis articular (1,3%). 22 pacientes estaban en tratamiento inmunosupresor (14,8%) y 17 sujetos (11,4%) recibían esteroides. 27 pacientes tenían descrita insuficiencia renal crónica previa, estando en hemodiálisis 16 de ellos (10,7% del total). 28 pacientes eran diabéticos (18,8%), 19 tenían hepatopatía crónica (12,8%), 26 tenían cardiopatía isquémica previa (17,4%), 15 habían presentado enfermedad cerebrovascular previa (10,1%) y 18 presentaban enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Salvo la artrosis, 14 pacientes, y la osteoporosis, 6 casos, el resto de los antecedentes óseos o del tejido conectivo fueron poco prevalentes.

Cincuenta y siete pacientes ingresaron en servicios quirúrgicos (38,3%), mientras que 51 (34,2%) lo hicieron en servicios médicos, siendo hospitalizados en Nefrología 13 pacientes (8,7%). 17 pacientes estaban ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (11,4%), los mismos que en los servicios de Onco-hematología. En 6 casos el hemocultivo fue recogido en la Urgencia (4%).

Cuarenta y tres pacientes (28,9%) presentaron una bacteriemia por catéter por *Staphylococcus aureus* oxacilin-resistente, mientras que en el 71,1% de los casos (106 pacientes) fue debida a *Staphylococcus aureus* oxacilin-sensible. La presencia de *Staphylococcus aureus* oxacilin-resistente no se asoció de manera estadísticamente significativa a ninguna enfermedad previa, incluida la insuficiencia renal previa en hemodiálisis (7% en el grupo de SAOR frente a 12,3% en el grupo de SAOS, $p=0,345$) o la enfermedad neoplásica previa (44,2% en el grupo de SAOR frente a 33% en el grupo de SAOS, $p=0,199$). Hubo ambiente nosocomial previo en 6 de los 43 casos de SAOR (14%), frente a 31 de los 106 pacientes con SAOS (29,2%) ($p=0,05$). Respecto al tipo de catéter utilizado, SAOR fue el responsable de la bacteriemia por catéter permanente en 1 caso (2,3%) frente a 15 casos (14,3%) en el subgrupo en el que se aisló SAOS ($p=0,033$), mientras que SAOR se asoció más frecuentemente a la bacteriemia por catéter central subclavio (20,9% casos frente a 8,6%; $p=0,037$), no habiendo diferencias en ninguno de los otros tipos de catéteres utilizados.

En 12 pacientes (8,05%) se aisló, aparte de *S. aureus*, un segundo microorganismo, siendo el más frecuentemente aislado *Staphylococcus coagulasa* negativo (6 casos), seguido de *Escherichia coli* (4 casos), en los otros dos casos se aisló *Pseudomona* spp y *Klebsiella* spp.

El catéter venoso central más utilizado ha sido el yugular en 62 ocasiones (22,3%), seguido del subclavio con 29 pacientes (10,4%), del permanente en 16 ocasiones (5,8%) y del catéter central de inserción periférica con 15 pacientes (5,4%).

2.1.1. Manejo de la bacteriemia por catéter.

De los 106 pacientes con bacteriemia por catéter por *S. aureus* oxacilin sensible, 74 recibieron Vancomicina en algún momento (69,8%), siendo el primer antibiótico pautado en 54 ocasiones (50,94% del total). En 4 ocasiones fue el antibiótico predominantemente pautado.

El tratamiento de elección para la bacteriemia por *S. aureus* oxacilin sensible (cloxacilina o cefazolina) se utilizó en el 79,3% de los pacientes. Cloxacilina se

pautó en el 70,8% (75 pacientes) de las ocasiones. Cefazolina fue utilizada en 9 pacientes (8,5%), uno de los cuales también utilizó cloxacilina en algún momento. En el subgrupo de bacteriemia por catéter por *S. aureus* oxacilin resistente se inició tratamiento con un antibiótico eficaz (Vancomicina, Teicoplanina o Linezolid) en el 58% de los pacientes (48,8% comenzaron con Vancomicina). Se utilizó vancomicina, teicoplanina intravenosa o linezolid en 40 pacientes (93%). 35 de los 43 pacientes (85,4%) recibieron vancomicina. Un 37,1% de éstos presentó flebitis que obligó al recambio de la vía.

Respecto al **tiempo de inicio del tratamiento** antibiótico, existió una tendencia a comenzar el tratamiento eficaz para SAOR más tarde que en los casos en los que la bacteriemia por catéter fue debida a *S. aureus* oxacilin sensible (0,74 días frente a 1,589 días; $p=0,007$).

La siguiente tabla muestra la media, en días, desde la fecha del hemocultivo positivo hasta que se inicia cualquier tipo de tratamiento antibiótico y hasta el inicio de un tratamiento eficaz tanto para SAOS como para SAOR. El tercer aspecto estudiado en la Tabla 16 es la duración del tratamiento recibido en función de la presencia de bacteriemia complicada.

Tabla 16. Tiempo de inicio del tratamiento en la bacteriemia por catéter.

Tiempo (días)	SAOS		SAOR		p
	Media \pm SD	Máximo	Media \pm SD	Máximo	
Inicio de antibiótico§	0,37 \pm 4,07	16	0,11 \pm 3,31	7	0,73
Inicio tratamiento eficaz	0,74 \pm 0,94	3	1,589 \pm 1,77	6	0,0007
Inicio tto de elección	3,36 \pm 1,711	9	-	-	-
Duración tratamiento total	16,22 \pm 9,81	52	22,56 \pm 16,93	74	0,0105
BAC complicada	21,3 \pm 13,38	52	37,36 \pm 22,83	74	0,0089
BAC no complicada	13,8 \pm 6,45	33	16,75 \pm 9,28	39	0,0608

SAOS: *Staphylococcus aureus* oxacilin sensible; SAOR: *Staphylococcus aureus* oxacilin resistente ; tto: tratamiento; BAC : bacteriemia asociada a catéter; SD: Desviación estándar; §: inicio de cualquier tipo de antibiótico. En los casos de bacteriemia por SAOR el tratamiento de elección coincide con el eficaz (ver material y métodos).

En los casos debidos a *S. aureus* oxacilin sensible, el inicio del tratamiento eficaz fue de 0,74 días (\pm 0,94) desde la positividad del hemocultivo, aunque el inicio del tratamiento de elección se retrasa hasta 3,36 días (\pm 1,711).

Respecto a la **importancia del tratamiento precoz**, las Tabla 17 y Tabla 18 muestran que no existen diferencias ni en las características basales ni en la evolución de los pacientes, tanto para SAOS como para SAOR, en función del inicio del tratamiento en menos o más de 48 horas.

Tabla 17. Características basales agrupadas por la precocidad del tratamiento.

Características	Inicio tto para SAOS		p	Inicio tto para SAOR		p
	<48 horas (n=86)	>48 horas (n=20)		<48 horas (n=26)	>48 horas (n=17)	
Edad (\pm SD)	62,4 \pm 17,42	67,58 \pm 15,37	NS	64,11 \pm 17,56	62,94 \pm 15	NS
Varones	58 (67,4%)	15 (75%)	NS	20 (76,9%)	14 (82,4%)	NS
Comorbilidad						
DM 2	14 (16,28%)	4 (20%)	NS	6 (23,08%)	4 (23,53%)	NS
C. isquémica	11 (12,8%)	7 (35%)	0,041	6 (23,08%)	2 (11,76%)	NS
Esteroides	10 (11,63%)	2 (10%)	NS	3 (11,54%)	2 (11,76%)	NS
Prótesis valvular	3 (3,5%)	0	NS	1 (3,8%)	0	NS
Valv. no protésica	10 (11,6%)	5 (25%)	NS	1 (3,8%)	0	NS
Prótesis articular	2 (2,33%)	0	NS	0	0	NS
Diálisis	11 (12,8%)	2 (10%)	NS	21 (80,8%)	16 (94,1%)	NS
Amb. nosocomial	27 (31,4%)	4 (20%)	NS	6 (23,1%)	0	
BAC central	57 (66,28%)	13 (65%)	NS	17 (65,38%)	9 (52,94%)	NS
BAC periférico	29 (33,72%)	7 (35%)	NS	9 (34,62%)	8 (47,06%)	NS
Fiebre >72 horas	53 (61,6%)	8 (40%)	NS	16 (61,5%)	12 (70,6%)	NS
Leucocitosis >72 horas	32 (37,2%)	5 (25%)	NS	13 (50%)	8 (47,1%)	NS
Dosis antibiótica correcta	72 (83,7%)	16 (80%)	NS	21 (80,8%)	16 (94,1%)	NS
B. persistente	12 (13,95%)	3 (15%)	NS	11 (42,31%)	1 (5,88%)	0,013

SD: desviación estándar; tto: tratamiento; SAOS: *Staphylococcus aureus oxacilin sensible*; SAOR: *Staphylococcus aureus oxacilin resistente*; DM 2: diabetes mellitus tipo 2; C. isquémica: cardiopatía isquémica; Valv.: valvulopatía; Amb: ambiente; BAC: bacteriemia asociada a catéter. B. persistente: bacteriemia persistente.

Como se aprecia en la Tabla 17, no existen diferencias entre ambos grupos, siendo, por tanto, comparables.

Tabla 18. Evolución de la bacteriemia por catéter en función de la precocidad del tratamiento.

Características	Inicio tto para SAOS		p	Inicio tto para SAOR		p
	<48 horas (n=86)	>48 horas (n=20)		<48 horas (n=26)	>48 horas (n=17)	
Bacteriemia complicada	22 (25,58%)	5 (25%)	NS	8 (30,77%)	4 (23,53%)	NS
Bacteriemia persistente	12 (13,95%)	3 (15%)	NS	11 (42,31%)	1 (5,88%)	0,013
Sepsis grave	6 (6,98%)	2 (10%)	NS	3 (11,54%)	1 (5,9%)	NS
Mortalidad global	8 (9,3%)	5 (25%)	0,067	6 (23,1%)	3 (17,6%)	NS
Mortalidad relacionada	4 (4,65%)	2 (10%)	NS	4 (15,38%)	1 (5,88%)	NS
Duración del ingreso*	35,85 (20,2)	34,79 (23,67)	NS	52,61 (39)	58,23 (35,1)	NS
Recurrencia OAT§	1 (1,16%)	2 (10%)	NS	1 (3,84%)	0	NS

tto: tratamiento; SAOS: *Staphylococcus aureus oxacilin sensible*; SAOR: *Staphylococcus aureus oxacilin resistente*. Sepsis grave: incluye el shock séptico y el fallo multiorgánico. *: expresado en días \pm SD; Recurrencia OAT§: recurrencia en forma de infección osteoarticular metastásica tardía.

Respecto a la **duración del tratamiento pautado**, el tratamiento fue más prolongado en los casos debidos a *S. aureus* oxacilin resistente ($16,22 \pm 9,81$ para SAOS versus $22,56 \pm 16,93$ para SAOR; $p = 0,0105$), diferencia que también se mantiene al analizar por separado los casos de bacteriemia por catéter complicada, como puede apreciarse en la Tabla 16.

Si se eliminan los 13 pacientes fallecidos durante el ingreso hospitalario se puede estudiar la duración del tratamiento antibiótico, así como su adecuación.

Tabla 19. Adecuación de la duración del tratamiento en la bacteriemia por catéter.

Tratamiento		SAOS (n= 91)	SAOR (n= 34)
Duración total del tto*	Adecuada	61 (67,3%)	23 (67,6%)
	Aceptable	4 (4,4%)	4 (11,8%)
	Subóptima	26 (28,6%)	7 (20,6%)
Duración del tto de elección	Adecuada	27 (29,7%)	
	Aceptable	8 (8,8%)	
	Subóptima	56 (61,5%)	

SAOS: *Staphylococcus aureus* oxacilin sensible; SAOR: *Staphylococcus aureus* oxacilin resistente; tto: tratamiento. *: En el caso de SAOR, como se refleja en material y métodos, sólo se considera la posibilidad de tratamiento indicado por lo que la duración indicada y la adecuada coinciden.

Tras la **retirada del catéter** venoso central la fiebre duró una media de 1,49 días ($\pm 2,94$) mientras que en los casos debido a un catéter venoso periférico la fiebre duró 0,64 días ($\pm 1,539$). La Tabla 20 muestra la duración de la fiebre con el catéter venoso insertado y tras la retirada del mismo.

Tabla 20. Duración de la fiebre tras la retirada del catéter.

Fiebre (días)		Total	SAOS	SAOR	p
Con el catéter puesto	CVC	$1,21 \pm 1,597$	$1,1 \pm 1,544$	$1,48 \pm 1,71$	0,204
	CVP	$0,71 \pm 1,331$	$0,52 \pm 0,997$	$1,19 \pm 1,864$	0,031
Tras retirar catéter	CVC	$1,49 \pm 2,94$	$1,27 \pm 1,45$	$2,05 \pm 3,88$	0,231
	CVP	$0,64 \pm 1,539$	$0,57 \pm 1,42$	$0,81 \pm 1,811$	0,387

CVC: catéter venoso central; CVP: catéter venoso periférico; SAOS: *S. aureus* oxacilin resistente; SAOR: *S. aureus* oxacilin resistente.

2.2. Bacteriemia por catéter complicada.

La bacteriemia por catéter fue la causa de 39 de las 45 bacteriemias complicadas de la cohorte (86,67%), siendo el catéter venoso central la causa de 27 de las 45 bacteriemias complicadas (60%) y el periférico del 26,67%. Por tanto, la bacteriemia por catéter presenta un riesgo siete veces mayor de bacteriemia

complicada por *Staphylococcus aureus* respecto al resto de focos primarios de la infección, ya que 39 de los 149 pacientes con bacteriemia por catéter presentan complicaciones (26,17%) frente a 6 de los 129 pacientes (4,65%) sin bacteriemia relacionada con catéter (OR: 7,268; IC 95%: 2,96- 17,82; $p < 0,0001$). Esta significación se mantiene en los casos debidos a catéteres centrales pero no en el caso de los periféricos. De los 96 pacientes con bacteriemia por catéter venoso central, 27 (28,1%) presentan una bacteriemia complicada frente a 18 de los 182 (9,89%) pacientes con un síndrome clínico diferente al de bacteriemia por catéter central (OR: 3,565; IC 95%: 1,844- 6,894; $p < 0,0001$). De los 53 pacientes con bacteriemia por catéter periférico, 12 (22,6%) presentaron complicaciones frente a 33 de los 225 casos (14,67%) que no tuvieron infección por catéter periférico, no siendo significativa la diferencia ($p = 0,1562$).

De los 149 casos de bacteriemia por catéter, 39 presentaron características de bacteriemia complicada (26,17%). 27 de los 96 pacientes con catéter venoso central presentaron una bacteriemia complicada (28%), mientras que el 22,6% de los catéteres periféricos se complicó (12 de 53). El catéter venoso central que más se asoció a bacteriemia complicada fue el yugular (18 de 62 casos, lo que supone el 29,03% de las ocasiones), seguido del catéter central transitorio de acceso periférico (4 de los 15 casos), del catéter central permanente tunelizado (3 de los 16 catéteres) y del catéter central transitorio subclavio con 4 de los 29 casos.

Tabla 21. Manifestaciones de la bacteriemia por catéter complicada.

Complicación infecciosa de la BAC complicada	Número de casos (porcentaje)
Tromboflebitis séptica	23 (58,97%)
Endocarditis infecciosa	12 (30,76%)
Válvula aórtica protésica	3 (7,69%)
Válvula aórtica nativa	3 (7,69%)
Válvula mitral nativa	5 (12,82%)
Válvula tricuspídea	1 (2,56%)
Afectación pulmonar	8 (20,51%)
Embolismo séptico pulmonar	7 (17,95%)
Empiema	1 (2,56%)
Artritis	3 (7,69%)
Absceso de partes blandas	2 (5,13%)
Absceso epidural	1 (2,56%)
Endoftalmitis	1 (2,56%)

BAC: bacteriemia asociada a catéter. Dado que se trata de eventos, y un paciente puede tener más de uno diferente, el porcentaje (referido al total de complicaciones) supera el 100% y el número de casos es mayor de 39.

La tromboflebitis séptica fue la complicación más frecuente, presente en 23 de las 149 bacteriemias por catéter (15,4%), seguida de la endocarditis izquierda que afectó al 7,38% (11 de 149 pacientes). La Tabla 21 muestra los eventos clínicos que definieron la bacteriemia por catéter como complicada.

La Tabla 22 analiza la presencia de tromboflebitis séptica en función del catéter utilizado. Como vemos, existe una tendencia a una mayor presencia de tromboflebitis séptica en los casos relacionados con catéteres insertados en la yugular cuando se compara con el resto de catéteres (OR: 2,048; IC del 95% de 0,811- 5,172).

Tabla 22. Presencia de tromboflebitis séptica en función del tipo de catéter.

Tipo de catéter	Número de casos	Porcentaje	p
Catéter venoso central (CVC)	17/94	18,1%	0,343
Catéter venoso periférico (CVP)	6/50	12%	
CVC permanente	1/16	6,3%	0,283
No CVC permanente	21/127	16,5%	
CVC de inserción periférica	3/13	23,1%	0,42
No CVC de inserción periférica	12/130	14,6%	
CVC subclavio	3/18	16,7%	0,87
No CVC subclavio	19/125	15,2%	
CVC yugular	14/45	22,2%	0,125
No CVC yugular	12/98	12,2%	

La siguiente tabla compara las características del grupo de bacteriemia por catéter complicada frente a la bacteriemia no complicada. Como puede apreciarse, salvo la presencia de mayor número de pacientes con prótesis valvular en el grupo de las complicadas ($p=0,055$) no hay diferencias entre ambos grupos en las características basales. Sin embargo las diferencias alcanzan significación estadística cuando se estudia la presencia de bacteriemia persistente, de días de fiebre y de leucocitosis y de sepsis grave. No hubo diferencias entre ambos grupos en el tratamiento ni en la aparición de complicaciones relacionadas con el incremento de la estancia hospitalaria. La presencia de una bacteriemia

complicada conllevó un mayor número de fallecimientos relacionados con la bacteriemia, aunque no en la mortalidad global.

Tabla 23. Características de la bacteriemia complicada frente a la no complicada.

Variable	BAC no complicada (n= 110)	BAC complicada (n= 39)	p
Edad (\pm SD)	63,74 \pm 17,27	62,41 \pm 16,19	NS
Varones	81 (73,6%)	26 (66,7%)	NS
Comorbilidad			
DM 2	22 (20%)	6 (15,4%)	NS
C. isquémica	20 (18,2%)	6 (15,4%)	NS
Esteroides	12 (10,9%)	5 (12,8%)	NS
Diálisis	12 (10,9%)	4 (10,3%)	NS
Prótesis valvular	1 (0,9%)	3 (7,7%)	0,055
Prótesis articular	1 (0,9%)	1 (2,6%)	NS
Hepatopatía crónica	14 (12,7%)	5 (12,8%)	NS
Días de ingreso antes de la bacteriemia	16,87 \pm 20,3	16,48 \pm 25,6	NS
SAOR	31 (28,2%)	12 (30,8%)	NS
BAC central	69 (62,7%)	27 (69%)	NS
BAC central permanente	13 (11,8%)	3 (7,7%)	NS
BAC periférico	41 (37,3%)	12 (30,8%)	NS
Bacteriemia persistente	13 (11,82%)	14 (35,9%)	0,0015
Hc positivo a las 48 horas del inicial	21 (19%)	20 (51,3%)	<0,0001
Hc positivo a los 7 días del inicial	3 (2,7%)	5 (12,8%)	0,029
Fiebre	103 (93,6%)	37 (94,9%)	NS
Días de fiebre	3,62 \pm 3,02	5,68 \pm 4	0,001
Fiebre más de 72 horas	56 (50,9%)	33 (84,6%)	<0,0001
Fiebre antes de retirar CVC (días)	1,88 \pm 1,803	1,68 \pm 2,643	NS
Fiebre tras retirada del CVC (días)	1,68 \pm 2,643	3,77 \pm 4,616	0,037
Fiebre antes de retirar CVP (días)	1,76 \pm 1,743	1,17 \pm 1,801	NS
Fiebre tras retirada del CVP (días)	1,17 \pm 1,801	2,08 \pm 1,929	NS
Leucocitosis	53 (48,2%)	23 (59%)	NS
Días de leucocitosis	3,02 \pm 4	4,67 \pm 5,67	0,05
Leucocitosis más de 72 h	38 (34,5%)	20 (51,3%)	NS
Sepsis grave	5 (4,5%)	7 (18%)	0,0216
Inicio tto correcto en <24 h	42 (38,2%)	13 (33,3%)	NS
Inicio tto correcto en <48 h	82 (74,5%)	30 (76,9%)	NS
Dosis adecuada	90 (81,8%)	35 (89,7%)	NS
Duración adecuada indicada*	42 (38,2%)	11 (28,2%)	NS
Duración adecuada total	71 (66,36%)	19 (48,72%)	NS
Mortalidad global	14 (12,7%)	8 (20,5%)	NS
Mortalidad relacionada	4 (3,6%)	7 (17,9%)	0,0098
Complicación postbacteriemia¶	16 (14,5%)	6 (15,4%)	NS

SD: desviación estándar; tto: tratamiento; SAOR: *Staphylococcus aureus* oxacilin resistente; DM 2: diabetes mellitus tipo 2; C. isquémica: cardiopatía isquémica; BAC: bacteriemia asociada a catéter; h: horas; <: menor; sepsis grave: shock séptico o fallo multiorgánico; complicación tardía: aparición de afectación osteoarticular o endocarditis en el seguimiento posterior. NS: diferencia estadísticamente no significativa; Hc: hemocultivo; CVC: catéter venoso central; CVP: catéter

venoso periférico; h: horas. *: se refiere a la duración del tratamiento antibiótico indicado para SAOR o SAOS; ¶: indica cualquier tipo de complicación médica secundaria al exceso de tiempo del ingreso hospitalario una vez producida la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

Existe una tendencia a la prolongación de los días de fiebre, una vez retirado el catéter, en los casos de bacteriemia complicada. Esta diferencia, reflejada en la Tabla 23, sólo alcanza significación estadística en los casos de bacteriemia por catéter venoso central ($p= 0,037$, frente a una $p= 0,135$ para los periféricos). Como se observa en las Tabla 24 y Tabla 25, existen diferencias en el porcentaje de pacientes con fiebre a partir de las 48 horas de la retirada del catéter en los casos de bacteriemia complicada frente a la no complicada.

Tabla 24. Tiempo de fiebre tras la retirada del catéter periférico.

Tiempo de fiebre tras retirada del catéter	BAC periférico complicada (n=12)	BAC periférico no complicada (n= 41)	Significación (p)
Más de 24 horas	8 (66,7%)	21 (51,2%)	0,54
Más de 48 horas	7 (58,3%)	10 (24,4%)	0,038
Más de 72 horas	5 (41,7%)	6 (14,6%)	0,044

BAC: bacteriemia asociada a catéter.

Tabla 25. Tiempo de fiebre tras la retirada del catéter central.

Tiempo de fiebre tras retirada del catéter	BAC central complicada (n=27)	BAC central no complicada (n= 69)	Significación (p)
Más de 24 horas	16 (59,3%)	36 (52,2%)	0,69
Más de 48 horas	14 (51,9%)	26 (37,7%)	0,29
Más de 72 horas	12 (44,4%)	14 (20,3%)	0,035

BAC: bacteriemia asociada a catéter.

Como se aprecia en la Tabla 25, hasta un 20% de los pacientes con bacteriemia por catéter central no complicado tuvieron fiebre más allá de 72 horas. Un 41,7% de las bacteriemias por catéter central complicadas dejaron de tener fiebre en menos de 24 horas tras la retirada del catéter, estos pacientes presentaron una tromboflebitis séptica en siete ocasiones, una artritis, una endoftalmitis, un caso de embolismo séptico pulmonar múltiple y 3 casos de endocarditis sobre válvula nativa (aórtica, tricuspídea y mitral, respectivamente).

Respecto al inicio del tratamiento eficaz para *S. aureus* oxacilin sensible, no existieron diferencias significativas en el inicio del tratamiento eficaz ($0,79 \pm 0,88$ en la bacteriemia complicada versus $0,72 \pm 0,96$ en la no complicada; $p= 0,75$) ni en el tratamiento de elección ($3,69 \pm 1,98$ versus $3,22 \pm 1,57$; $p= 0,275$). En los casos

debidos a *S. aureus* oxacilin resistente, tampoco existieron diferencias significativas en el inicio del tratamiento de elección ($1,63 \pm 1,689$ en la bacteriemia complicada versus $1,57 \pm 1,83$ en la no complicada; $p = 0,92$).

El estudio de los **factores de riesgo** para la bacteriemia complicada por catéter se realizó mediante estudio univariante y multivariante.

En el estudio **univariante**, desde el punto de vista epidemiológico, no existieron diferencias ni en la edad ni en el sexo de los sujetos. Entre el resto de antecedentes previos destacan como factores de riesgo la presencia de valvulopatía previa protésica y no protésica, con un incremento de 9 y 3 veces, respectivamente, de padecer una bacteriemia complicada. El resto de antecedentes no se asocian en el estudio univariado con la presencia de bacteriemia complicada.

Staphylococcus aureus oxacilin resistente no supone un factor de riesgo para la presencia de bacteriemia complicada por catéter. Sin embargo, la presencia de hemocultivos positivos en los días sucesivos se asocia a un incremento del riesgo de complicaciones de la bacteriemia por catéter en cinco veces.

Se estudió además la presencia de diferentes marcadores clínicos básicos como la fiebre o la leucocitosis, existiendo relación significativa sólo con la fiebre. Por cada día de fiebre se multiplica el riesgo de bacteriemia complicada en 1,18 veces, riesgo similar al encontrado en los días de fiebre tras retirar el catéter (aunque en los casos debidos a catéteres periféricos no sea significativo). Otro factor clínico que incrementa el riesgo es la presencia de shock séptico o de fallo multiorgánico que incrementa el riesgo en 4,5 veces.

Por el contrario, ni el tipo de catéter ni las variables que estudian la precocidad del inicio del tratamiento así como la adecuación de la dosis se han identificado como factores de riesgo en el estudio univariante.

Tabla 26. Estudio univariante de bacteriemia complicada por catéter.

Bacteriemia por catéter complicada	OR (IC 95%)	p
Enfermedad de base		
Edad	0,995 (0,974- 1,017)	0,66
Sexo (varón)	1,397 (0,634- 3,075)	0,406
Diabetes	0,727 (0,271- 1,952)	0,527
Enfermedad tumoral previa	0,293 (0,119- 0,722)	0,006
Valvulopatía no protésica	2,455 (0,846- 7,119)	0,091
Valvulopatía protésica	9,038 (0,916- 90,086)	0,024
Prótesis articular	2,865 (0,175- 46,937)	0,46
Microbiología		
<i>Staphylococcus aureus</i> oxacilin resistente	1,133 (0,51- 2,513)	0,759
Hc positivo a las 48 horas del inicial	4,461 (2,03- 9,806)	0,0002
Hc positivo a los 7 días del inicial †	5,245 (1,191- 23,097)	0,028
Bacteriemia persistente	4,178 (1,744- 10,009)	0,0013
Situación clínica		
Días de fiebre	1,179 (1,059- 1,313)	0,0026
Menos de 3 días de fiebre	0,459 (0,216- 0,974)	0,0426
Días de fiebre con catéter central	0,986 (0,779- 1,247)	0,9045
Días de fiebre tras retirar catéter central	1,180 (1,045- 1,333)	0,0078
Días de fiebre con catéter periférico	1,001 (0,758- 1,321)	0,995
Días de fiebre tras retirar catéter periférico	1,199 (0,964- 1,493)	0,1033
Días con leucocitosis	1,076 (0,992- 1,168)	0,077
Menos de 3 días con leucocitosis	0,468 (0,213-1,029)	0,0588
Sepsis ¹ (Shock séptico y FMO)	4,586 (1,353- 15,544)	0,0483
Síndrome clínico durante el ingreso		
Catéter central (global)	1,337 (0,612- 2,923)	0,46
Catéter central permanente	0,64 (0,172- 2,38)	0,502
Catéter central yugular	1,853 (0,861- 3,988)	0,112
Catéter central subclavio	0,543 (0,148- 1,989)	0,351
Catéter central de inserción periférica	1,320 (0,382- 4,56)	0,66
Catéter venoso periférico	0,748 (0,342- 1,635)	0,46
Tratamiento		
Dosis adecuada	1,944 (0,62- 6,094)	0,254
>24 h hasta el inicio de tratamiento eficaz	1,235 (0,573- 2,665)	0,59
>48 h hasta el inicio de tratamiento eficaz	0,879 (0,372- 2,075)	0,768
Días hasta inicio tto eficaz para SAOS	1,063 (0,639- 1,767)	0,8147
Días hasta inicio tto eficaz para SAOR	1,039 (0,702- 1,538)	0,8473

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Hc: hemocultivo; iv: intravenoso; tto: tratamiento; SAOS: *Staphylococcus aureus* oxacilin sensible; SAOR: *Staphylococcus aureus* oxacilin resistente. Para el análisis de la **sepsis** se ha tomado como referencia la categoría “no síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) ó SRIS leve”; por lo que los OR se calculan de comparar la categoría de referencia con la asociación de “shock séptico y fallo multiorgánico (FMO)” (¹). Para el análisis de **hemocultivo de control** se ha tomado como referencia que éstos sean “estériles” para compararlos con la categoría “positivos” (†)

En el **análisis multivariado** de bacteriemia por catéter complicada debida a *Staphylococcus aureus*, el presentar una bacteriemia persistente (OR: 2,643) y cada día con fiebre (OR: 1,14) son factores independientes de bacteriemia complicada

por catéter por *S. aureus* durante el ingreso. La capacidad predictiva de este modelo es del 69,9% ($c=0,699$).

Tabla 27. Estudio multivariante de bacteriemia por catéter complicada.

Variable	OR	IC 95% de la OR	p
Bacteriemia persistente	2,643	1,024- 6,827	0,0446
Días de fiebre	1,140	1,017- 1,277	0,0243

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

2.3. Complicaciones derivadas de la prolongación de la estancia hospitalaria.

Durante la prolongación de la estancia hospitalaria debida al tratamiento de la bacteriemia por catéter por *S. aureus*, un 14,76% (22 pacientes) presentan complicaciones médicas.

La flebitis de vía periférica que obliga a más de un cambio de vía venosa fue la más frecuente, sucediendo en 7 pacientes, seguido de la bacteriemia asociada a catéter central en 4 ocasiones y bacteriemia debida a un catéter periférico en 2 casos, lo que supone que 6 de los 149 pacientes (5%) presentan una nueva bacteriemia por catéter, de las que la mitad se complican con una tromboflebitis (una de la vena cefálica por un catéter venoso central de inserción periférica y 2 por catéter central).

Un paciente presentó una endocarditis sobre cable de marcapasos, falleciendo durante la retirada del mismo.

Un trasplantado de páncreas-riñón presentó una infección por Citomegalovirus. Tres pacientes presentaron complicaciones debidas a la medicación (una plaquetopenia severa por Linezolid, un Eritema exudativo multiforme por betalactámicos y otro una vasculitis leucocitoclástica por Linezolid). Dos pacientes presentaron una infección urinaria asociada a sondaje, uno de ellos por *Pseudomonas aeruginosa* y otro por *Escherichia coli*. También se produjeron complicaciones no infecciosas como dos episodios de síndrome coronario agudo sin ascenso del segmento ST y una recirugía por evisceración de una cistoprostatectomía previa.

2.4. Mortalidad intrahospitalaria de la bacteriemia por catéter por *Staphylococcus aureus*.

De los 149 casos de bacteriemia por catéter fallecen 11 pacientes por causa directamente relacionada con la bacteriemia y otros 11 por causa no relacionada (7,4% cada uno). 50 pacientes presentan curación sin secuelas (33,6% de este grupo), 61 se curan con secuelas leves (40,9%) y 15 con secuelas graves (10,1%). No existen diferencias significativas en la mortalidad global ni en la directamente relacionada cuando se analiza este subgrupo frente a la cohorte general ($p=0,146$ y $0,9$ respectivamente).

Cuando se comparan las características basales de los pacientes con bacteriemia por catéter que fallecen, respecto del resto de la cohorte de pacientes con bacteriemia por infección de dispositivos intravasculares, Tabla 28, no se aprecian diferencias significativas en los antecedentes personales, ni en la edad. No existen diferencias entre ambos grupos en el tipo de catéter utilizado.

A pesar de un mayor porcentaje de mortalidad cuando el *S. aureus* es resistente a la oxacilina, 18,2% frente al 12,3%, esta diferencia no es significativa ($p=0,38$). Microbiológicamente sí que existen diferencias significativas en todos los parámetros que exploran la positividad repetida de los hemocultivos.

Desde el punto de vista clínico, sí que existe tendencia significativa a la presencia de leucocitosis y a un mayor número de días de ésta, aunque no existieron diferencias entre ambos grupos en ninguno de los parámetros referidos a la presencia de fiebre.

La presencia de sepsis grave, de bacteriemia complicada y de complicaciones intrahospitalarias tras la bacteriemia fueron significativamente más frecuentes en el subgrupo con mortalidad relacionada.

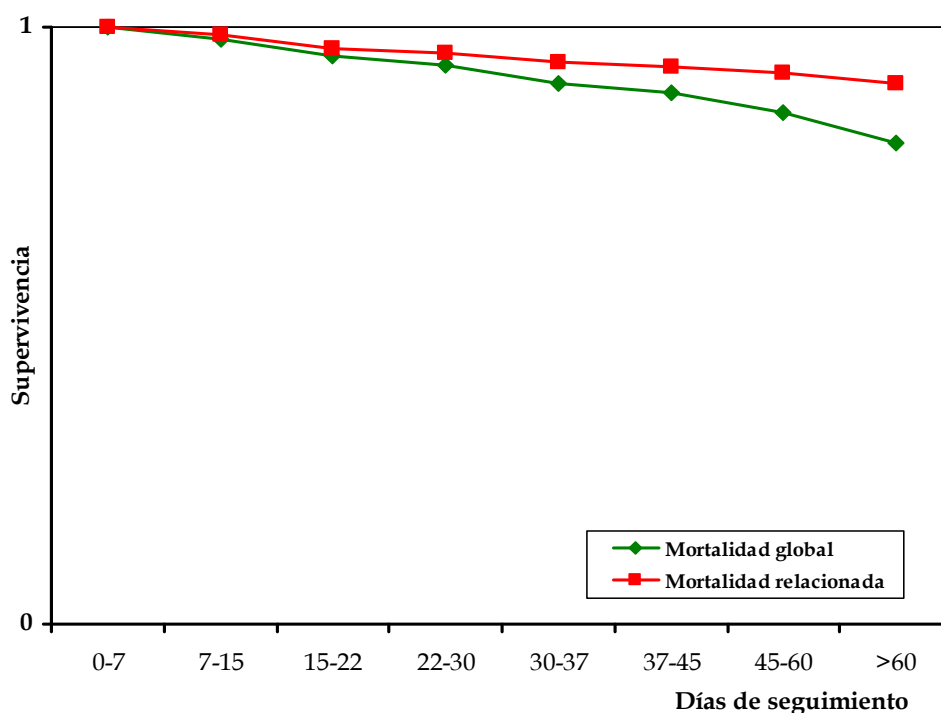
Respecto al tratamiento antibiótico, no hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluado excepto en una tendencia a comenzar más tarde el tratamiento eficaz para SAOS en los pacientes que fallecieron ($p=0,069$).

Tabla 28. Mortalidad relacionada con la bacteriemia por catéter.

Evolución	No mortalidad relacionada (n= 138)	Mortalidad relacionada (n= 11)	p
Edad (\pm SD)	62,89 \pm 17,16	70,2 \pm 12,31	NS
Varones	100 (71,5%)	7 (63,6%)	NS
Comorbilidad			
DM 2	24 (17,4%)	4 (36,4%)	NS
C. isquémica	23 (16,7%)	3 (27,3%)	NS
Esteroides	16 (11,6%)	1 (9,1%)	NS
Diálisis	3 (2,2%)	1 (9,1%)	NS
Prótesis valvular	24 (17,4%)	4 (36,4%)	NS
Valvulopatía no protésica	14 (10,1%)	2 (18,2%)	NS
Prótesis articular	2 (1,4%)	0	NS
Hepatopatía crónica	16 (11,6%)	0	NS
Días antes de la bacteriemia	16,89 \pm 1,909	15 \pm 3,59	NS
SAOR	17 (12,3%)	2 (18,2%)	NS
BAC central	89 (64,5%)	7 (63,6%)	NS
BAC central permanente	16 (11,6%)	0	NS
BAC periférico	49 (35,5%)	4 (36,4%)	NS
Bacteriemia persistente	16 (11,6%)	5 (45,45%)	0,008
Hc positivo a las 48 horas del inicial	34 (24,6%)	7 (63,6%)	0,01
Hc positivo a los 7 días del inicial	5 (3,6%)	3 (27,3%)	0,014
Fiebre	129 (93,5%)	11 (100%)	NS
Días de fiebre	4,13 \pm 3,445	4,64 \pm 3,17	NS
Fiebre más de 72 horas	80 (58%)	9 (81,8%)	NS
Fiebre antes de retirar CVC (días)	1,21 \pm 1,626	1,18 \pm 1,25	NS
Fiebre tras retirada del CVC (días)	1,52 \pm 2,946	1,09 \pm 2,98	NS
Fiebre antes de retirar CVP (días)	0,72 \pm 1,365	0,55 \pm 0,82	NS
Fiebre tras retirada del CVP (días)	0,61 \pm 1,521	0,91 \pm 1,814	NS
Leucocitosis	67 (48,6%)	9 (81,8%)	0,056
Días de leucocitosis	3,16 \pm 4,313	7,3 \pm 6,04	0,0035
Leucocitosis más de 72 h	50 (36,2%)	8 (72,7%)	0,043
Sepsis grave	5 (3,6%)	7 (63,6%)	<0,0001
Inicio tto eficaz SAOS (días)	0,69 \pm 0,91	1,4 \pm 1,14	0,069
Inicio tto de elección SAOS (días)	3,438 \pm 1,73	2,5 \pm 1	NS
Inicio tto para SAOR (días)	1,62 \pm 1,86	1 \pm 0,707	NS
Inicio tto correcto en <24 h	53 (38%)	2 (18,2%)	NS
Inicio tto correcto en <48 h	104 (75%)	8 (72,7%)	NS
Dosis adecuada	114 (82,6%)	11 (100%)	NS
Bacteriemia complicada	32 (23,2%)	7 (63,6%)	0,01
Complicación postbacteriemia¶	18 (13%)	4 (36,4%)	0,059

SD: desviación estándar; tto: tratamiento; SAOR: *Staphylococcus aureus* oxacilin resistente; DM 2: diabetes mellitus tipo 2; C. isquémica: cardiopatía isquémica; Hc: hemocultivo; BAC: bacteriemia asociada a catéter; h: horas; <: menor; sepsis grave: shock séptico o fallo multiorgánico; complicación tardía: aparición de afectación osteoarticular o endocarditis en el seguimiento posterior. NS: diferencia estadísticamente no significativa; Hc: hemocultivo; CVC: catéter venoso central; CVP: catéter venoso periférico; h: horas. *: se refiere a la duración del tratamiento antibiótico indicado para SAOR o SAOS; ¶: indica cualquier tipo de complicación que sucede durante el ingreso una vez producida la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

La siguiente gráfica muestra la distribución de la supervivencia durante el ingreso en los pacientes con bacteriemia por catéter.

Figura 12. Supervivencia en el ingreso de la bacteriemia asociada a catéter.

2.4.1. Mortalidad directamente relacionada con la bacteriemia por catéter.

En el **estudio univariante**, cuando se estudian los antecedentes personales relacionados con la mortalidad directamente relacionada con la bacteriemia por catéter debida a *S. aureus* ninguna variable alcanza significación como factor de riesgo, sin embargo existe una tendencia marcada entre los pacientes diabéticos, los infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana o aquellos con valvulopatía protésica previa.

Microbiológicamente, la presencia en los hemocultivos de SAOR no se asocia significativamente con la presencia de muerte directamente relacionada, aunque existe tendencia a una mayor mortalidad cuando se compara con las bacteriemias por SAOS. La persistencia de hemocultivos positivos de manera repetida incrementa el riesgo de fallecer en siete veces.

El incremento en el número de días que el paciente presenta fiebre, tanto en la duración total como en los días con fiebre con el catéter puesto o una vez que

éste ha sido retirado, no se relacionan con el riesgo de muerte. Sin embargo, cada día de leucocitosis multiplica en 1,14 veces el riesgo de fallecer.

Tabla 29. Estudio univariante de la mortalidad relacionada con la bacteriemia por catéter.

Variables	OR (IC 95%)	p
Enfermedad de base		
Edad	1,032 (0,986- 1,080)	0,1749
Sexo (mujer)	1,504 (0,416- 5,43)	0,531
Diabetes	2,715 (0,736- 10,01)	0,1336
Cardiopatía isquémica	1,875 (0,462- 7,607)	0,379
Esteroides	0,763 (0,092- 6,357)	0,8023
Valvulopatía no protésica	1,968 (0,386- 10,033)	0,407
Valvulopatía protésica	4,5 (0,428- 47,306)	0,172
VIH	6,8 (0,567- 81,597)	0,082
Microbiología		
<i>Staphylococcus aureus oxacilin resistente</i>	2,193 (0,6322- 7,61)	0,2161
Hemocultivos 2º a 4º positivos	5,353 (1,476- 19,408)	0,0107
Hemocultivo de control † (positivos)	9,975 (2,015- 49,373)	0,0048
Bacteriemia persistente	6,686 (1,869- 23,914)	0,0035
Situación clínica		
Días de fiebre	1,041 (0,882- 1,229)	0,6351
Menos de 3 días de fiebre	0,928 (0,27- 3,192)	0,91
Días de fiebre con catéter central	0,987 (0,666- 1,464)	0,949
Días de fiebre tras retirar catéter central	0,941 (0,727- 1,218)	0,641
Días de fiebre con catéter periférico	0,886 (0,505- 1,554)	0,672
Días de fiebre tras retirar catéter periférico	1,108 (0,797- 1,54)	0,5429
Días con leucocitosis	1,147 (1,027- 1,28)	0,0146
Menos de 3 días con leucocitosis	0,56 (0,153- 2,046)	0,3805
Bacteriemia complicada	5,797 (1,595- 21,07)	0,003
Sepsis ¹ (SRIS grave)	11,088 (1,42- 86,538)	0,0217
Sepsis ² (Shock séptico y FMO)	85,38 (14,001-520,667)	<0,0001
Complicación postbacteriemia	3,81 (1,013- 14,326)	0,0478
Síndrome clínico durante el ingreso		
Catéter central (global)	0,963(0,269- 3,454)	0,954
Catéter central yugular	1,885 (0,545- 6,521)	0,31
Catéter venoso periférico	1,038 (0,29- 3,722)	0,954
Tratamiento		
>24 h hasta el inicio de tratamiento eficaz	2,806 (0,584- 13,488)	0,181
>48 h hasta el inicio de tratamiento eficaz	1,147 (0,288- 4,57)	0,846
Días hasta inicio tto eficaz para SAOS	1,73 (0,694- 4,313)	0,239
Días hasta inicio tto eficaz para SAOR	0,78 (0,406- 1,499)	0,4569

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; iv: intravenoso. VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, tto: tratamiento; SAOS: *Staphylococcus aureus oxacilin sensible*; SAOR: *Staphylococcus aureus oxacilin resistente*. Para el análisis de la **sepsis** se ha tomado como referencia la categoría “no síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) ó SRIS leve”; por lo que los OR se calculan de comparar la categoría de referencia con “SRIS grave” ⁽¹⁾ o con la asociación de “shock séptico y fallo multiorgánico (FMO)” ⁽²⁾. Para el análisis de **hemocultivo de control** se ha tomado como referencia que éstos sean “estériles” para compararlos con la categoría “positivos” (†).

Desde el punto de vista clínico, la variable que más peso presenta es la presencia de sepsis. El riesgo de fallecer se multiplica en once veces en los casos que se presentan como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) grave, valor que alcanza un 85,3 en los casos de shock séptico o fallo multiorgánico. El desarrollo de complicaciones tras la bacteriemia también incrementa el riesgo (OR de 3,8).

Aunque de manera no significativa, existe tendencia a una mayor mortalidad en los casos en los que se inició el tratamiento eficaz pasadas 24 horas del desarrollo de la bacteriemia (OR: 2,8; con una significación (p) de 0,18). Todos los pacientes recibieron una dosis adecuada de tratamiento antibiótico por lo que este dato no se muestra en la Tabla 29.

En el **estudio multivariante**, la presencia de una bacteriemia complicada (OR: 7,55), de sepsis (OR: 41,07) y de complicaciones de cualquier tipo durante el tiempo de tratamiento de la bacteriemia (OR: 7,106) se asocian de manera independiente con mortalidad directamente relacionada con la bacteriemia por catéter por *S. aureus*. La capacidad predictiva de este modelo es del 93,4%.

Tabla 30. Estudio multivariante de la mortalidad directamente relacionada con la bacteriemia por catéter.

Variable	OR	IC 95% de la OR	p
Bacteriemia complicada	7,555	1,421- 40,150	0,0177
Sepsis	41,073	6,594- 255,847	<0,0001
Complicaciones postbacteriemia	7,106	1,154- 43,751	0,0345

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

2.4.2. Mortalidad global en el grupo de bacteriemia por catéter.

En el **estudio univariante** de mortalidad global secundaria a la bacteriemia por catéter, durante el ingreso hospitalario, adquirieron importancia los antecedentes personales de los pacientes, fundamentalmente la cardiopatía isquémica (OR: 3,36; IC del 95% de 1,271- 9,421), así como la positividad persistente de los hemocultivos obtenidos, la leucocitosis y la presencia de sepsis grave y de complicaciones, durante el ingreso, posteriores a la bacteriemia.

Existió cierta tendencia a un mayor riesgo de mortalidad global en aquellos casos en los que el tratamiento se inició de manera más tardía, aunque este riesgo no fue, en ningún caso, significativo estadísticamente.

Tabla 31. Estudio univariante de mortalidad global de la bacteriemia por catéter.

Mortalidad global de la bacteriemia por catéter	OR (IC 95%)	p
Enfermedad de base		
Edad	1,015 (0,986- 1,046)	0,3087
Sexo (mujer)	0,715 (0,246- 2,082)	0,537
Diabetes	1,79 (0,63- 5,088)	0,275
Cardiopatía isquémica	3,46 (1,271- 9,421)	0,011
Valvulopatía no protésica	2,13 (0,619- 7,329)	0,222
Valvulopatía protésica	1,968 (0,195- 19,828)	0,559
EPOC	0,308 (0,039- 2,442)	0,24
VIH	2,976 (0,258- 34,302)	0,36
Hepatopatía crónica	2,374 (0,758- 7,433)	0,1376
Microbiología		
<i>Staphylococcus aureus oxacilin resistente</i>	1,894 (0,742- 4,83)	0,1813
Hemocultivos 2º a 4º positivos	2,581 (1,016- 6,552)	0,0461
Hemocultivo de control † (positivos)	3,853 (0,85- 17,454)	0,0802
Bacteriemia persistente	2,497 (0,904- 6,898)	0,0776
Situación clínica		
Días de fiebre	0,93 (0,797- 1,085)	0,3563
Menos de 3 días de fiebre	1,818 (0,693- 4,773)	0,2248
Días con leucocitosis	1,109 (1,012- 1,215)	0,0273
Menos de 3 días con leucocitosis	0,324 (0,121- 0,865)	0,0244
Sepsis ¹ (SRIS grave)	2,8 (0,676- 11,595)	0,155
Sepsis ² (Shock séptico y FMO)	13,067 (3,587- 47,604)	<0,0001
Bacteriemia complicada	1,77 (0,679- 4,614)	0,2431
Complicaciones postbacteriemia	2,602 (0,888- 7,621)	0,0821
Síndrome clínico durante el ingreso		
Catéter central (global)	0,614 (0,246- 1,536)	0,2972
Catéter venoso periférico	1,628 (0,651- 4,069)	0,2972
Tratamiento		
Dosis adecuada	1,255 (0,34- 4,624)	0,7322
>24 h hasta el inicio de tratamiento eficaz	1,675 (0,614- 4,572)	0,31
>48 h hasta el inicio de tratamiento eficaz	1,931 (0,738- 5,055)	0,175
Días hasta inicio tto eficaz para SAOS	1,439 (0,762- 2,719)	0,2617
Días hasta inicio tto eficaz para SAOR	1,031 (0,666-1,596)	0,892

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; iv: intravenoso. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana; tto: tratamiento; SAOS: *Staphylococcus aureus oxacilin sensible*; SAOR: *Staphylococcus aureus oxacilin resistente*. Para el análisis de la **sepsis** se ha tomado como referencia la categoría “no síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) ó SRIS leve”; por lo que los OR se calculan de comparar la categoría de referencia con “sepsis grave” (1) o con la asociación de “shock séptico y fallo multiorgánico (FMO)” (2). Para el análisis de **hemocultivo de control** se ha tomado como referencia que éstos sean “estériles” para compararlos con la categoría “positivos” (†).

En el **estudio multivariante** de mortalidad global en los pacientes con bacteriemia por catéter, fueron predictores independientes de mortalidad por cualquier causa durante el ingreso la cardiopatía isquémica (OR: 14,76), la hepatopatía crónica (OR: 5,457), la sepsis grave (shock séptico y fallo multiorgánico) (OR: 13,026) y la aparición de complicaciones durante el ingreso de cualquier tipo una vez diagnosticada la bacteriemia por catéter (OR: 4,459). La capacidad predictiva de este modelo es del 87,4% ($c=0,874$).

Tabla 32. Estudio multivariante de la mortalidad global en bacteriemia por catéter.

Variable	OR	IC 95% de la OR	p
Cardiopatía isquémica	14,764	3,371- 64,655	0,0004
Hepatopatía crónica	5,457	1,089- 27,36	0,0391
Menos de 3 días de leucocitosis	0,181	0,051- 0,641	0,0081
Sepsis (Shock séptico y FMO)	13,026	3,341- 50,79	0,0002
Complicaciones postbacteriemia	4,459	1,106- 17,974	0,0356

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%. FMO: Fallo multiorgánico.

2.5. Implicaciones económicas y sanitarias de la bacteriemia por catéter por *Staphylococcus aureus*.

2.5.1. Incremento de la estancia hospitalaria.

Tabla 33. Tiempos clínicos más relevantes de la cohorte global del estudio.

Variable (en días)	Media \pm SD	Mediana	Máx
Días desde el ingreso a hemocultivo positivo	13.04 \pm 17.85	7	128
Días con hemocultivos positivos	0.78 \pm 1.69	0	8
Estancia hospitalaria	40.93 \pm 32.52	33	262
Desde hemocultivo a inicio tratamiento eficaz	0.87 \pm 1.4	0	11
Desde hemocultivo a inicio tratamiento de elección	4.01 \pm 4.68	3	39
Días de tratamiento eficaz	7.45 \pm 9.72	4	61
Días de tratamiento de elección	16.93 \pm 11.28	14	50
Días de tratamiento adecuado total	19.86 \pm 12.72	15	73
Días desde tolerancia al switch*	8.28 \pm 10.58	5	74
Exceso de días de ingreso hospitalario	10.47 \pm 16.41	5	113
Días desde hemocultivo al día de tolerancia oral	4.14 \pm 8.11	0	45
Días desde hemocultivo al día de switch	9.13 \pm 9.91	6	70
Desde hemocultivo al alta sin infección nosocomial	15.37 \pm 16.98	10	81

Nº: número de casos analizados para cada variable; SD: Desviación estándar; Máx: máximo de días en cada variable. *: tiempo de terapia secuencial de intravenoso a vía oral.

De los 278 pacientes incluidos en el análisis general se pueden obtener una serie de tiempos clínicos con interés por las implicaciones económicas que

conlleven. La estancia media de la cohorte fue de 40,93 días, con un exceso medio de tiempo de ingreso hospitalario secundario a la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* de 10,47 días.

Atendiendo a los tiempos definidos anteriormente, la **bacteriemia por catéter** complicada conlleva una prolongación de la estancia media (tanto en la referida desde la fecha de ingreso como en la calculada a partir de la fecha del primer hemocultivo positivo) en 9 días respecto a la bacteriemia por catéter no complicada, siendo la diferencia significativa cuando la estancia media es calculada desde el primer hemocultivo positivo ($p=0,0125$). Si no se hubiese producido la bacteriemia asociada a catéter, el ingreso se acortaría, de media, 10,5 días; aunque en el subgrupo de bacteriemia complicada este exceso de ingreso llegaría a los 20,21 días, frente a los 7,36 días en el grupo no complicado ($p < 0,0001$).

Tabla 34. Tiempos clínicos en la bacteriemia por catéter.

Tiempo (días)	Total	BAC complicada	BAC no complicada	p
Desde ingreso al HC+	16,76± 21,75	16,48 ±25,63	16,87± 20,3	0,93
Desde HC + al switch*	8,44± 9,28	14,3± 13,21	6,52± 6,61	<0,0001
Ingreso	42,21± 30,58	48± 34,3	39± 28,9	0,15
Ingreso sin la bacteriemia	33,94± 30,1	31,15± 32,31	34,84± 29,42	0,55
Desde HC+ al alta	25,21± 17,92	31,97± 19,69	22,81± 16,696	0,0125
Desde HC + al alta sin bacteriemia	15,32± 17,25	12,4± 11,19	16,3± 18,79	0,28
Exceso de tto intravenoso	11,09± 10,153	12,48 ± 9,93	10,622± 10,236	0,32
Exceso de ingreso por bacteriemia	10,5± 14,94	20,21± 17,8	7,36± 12,38	<0,0001

BAC: Bacteriemia asociada a catéter complicada, tto: tratamiento; HC+: primer hemocultivo positivo. Los tiempos se expresan como media± desviación estándar. *: tiempo de terapia secuencial de intravenoso a vía oral.

Además, el tiempo que se tarda en alcanzar la estabilidad del paciente para iniciar la secuenciación a vía oral (switch-off) es mayor en el subgrupo complicado (14,3 días) frente al no complicado (6,52), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

La media de días desde que se puede iniciar la secuenciación a tratamiento oral hasta que se retira definitivamente el tratamiento antibiótico parenteral es de 11,09 días, no existiendo diferencias entre ambos subgrupos.

Las dos siguientes tablas muestran estos tiempos clínicos, divididos en función de la resistencia a la oxacilina, entre la bacteriemia complicada y la no complicada, observándose en ambas una mayor tendencia a tiempos más prolongados en la complicada, aunque con una diferencia más marcada cuando la bacteriemia era debida a *Staphylococcus aureus oxacilin-resistente*.

Tabla 35. Tiempos más relevantes de la bacteriemia por catéter por SAOS.

SAOS	Tiempo (días)	Total	Complicada	No complicada	Diferencia	p
	Ingreso	36,99 ±25,74	40,44 ±24,11	35,77 ±26,33	4,66	0,42
	Desde HC + al switch*	7,3 ±7,76	11,39 ±9,21	5,78 ±6,61	6	0,006
	Exceso de ingreso	9,8 ±12,45	17,71 ±13,74	7,28 ± 10,97	10,42	0,001

Los tiempos se expresan como media± desviación estándar. HC+: primer hemocultivo positivo. *: tiempo de terapia secuencial de intravenoso a vía oral. SAOS: *Staphylococcus aureus oxacilin sensible*.

Tabla 36. Tiempos más relevantes de la bacteriemia por catéter por SAOR.

SAOR	Tiempo (días)	Total	Complicada	No complicada	Diferencia	p
	Ingreso	54,83 ±37,2	66,5 ±46,73	50,32 ±32,62	16,17	0,205
	Desde HC + al switch*	11,2 ±11,89	21 ±19,61	8,26 ±6,37	12,73	0,089
	Exceso de ingreso	13,6 ±18,55	25 ±23,8	9,43± 15,56	15,56	0,015

Los tiempos se expresan como media± desviación estándar. HC+: primer hemocultivo positivo. *: tiempo de terapia secuencial de intravenoso a vía oral. SAOR: *Staphylococcus aureus oxacilin resistente*.

Si analizamos estos tiempos en función de la resistencia de *S. aureus* a la oxacilina, vemos que los tiempos de estancia son mayores en el grupo de SAOR con una diferencia de tiempo de ingreso total de casi 18 días respecto a la bacteriemia debida a SAOS y una diferencia de casi 4 días más de exceso de estancia hospitalaria, aunque ésta última no es significativa (Tabla 37).

Tabla 37. Cálculos de tiempos clínicos en función de la resistencia a oxacilina.

Tiempo (días)	SAOS	SAOR	Diferencia	p
Ingreso	36,99 ± 25,74	54,83 ± 37,22	17,84	0,006
Desde HC + al switch*	7,3 ± 15,34	11,20 ± 11,89	3,89	0,065
Exceso de tto intravenoso	11,45± 10,29	10,23± 10,05	1,22	0,508
Exceso de ingreso	9,8 ± 12,45	13,6 ± 18,55	3,8	0,173

Los tiempos se expresan como media± desviación estándar. HC+: primer hemocultivo positivo. *: tiempo de terapia secuencial de intravenoso a vía oral. SAOS: *Staphylococcus aureus oxacilin sensible*; SAOR: *Staphylococcus aureus oxacilin resistente*.

2.5.2. Incremento del coste derivado de la prolongación de la estancia hospitalaria.

La estancia media calculada por la Unidad de Gestión del Hospital 12 de Octubre, en base a los diferentes GRD, fue de 38,4 días para la muestra, mientras que la recogida de las historias clínicas fue de 40,73 días (p no significativa).

Para cada uno de los GRD de la muestra se obtuvo la estancia media promediada de cada GRD en función del número total de ingresos en el hospital 12 de Octubre durante los años 2002-2005; siendo esta media global hospitalaria de 17,28 días. Por tanto, la diferencia en días de ingreso, entre el control hospitalario para los GRD representados en la muestra y los pacientes del estudio fue de 21,1 días, lo que implica un incremento de la estancia media en nuestra población del 160%. Estas estancias son muy superiores a la estancia media depurada del Hospital 12 de Octubre en el año 2005 que fue de 7,5 días.

La complejidad diagnóstica de los pacientes que presentan una bacteriemia por *S. aureus* es elevada, con un peso de la muestra de 4,84; muy superior al peso medio del Hospital 12 de Octubre, que fue de 1,8 en el año 2005.

El coste estimado de un día de ingreso hospitalario es de 289,9 euros (€). Dado que la estancia media de la cohorte fue de 40,93 días, el coste medio del ingreso hospitalario ha sido de 11.865,6 €. El incremento del coste estimado en función de los GRD para la cohorte global del estudio es de 6.087,9 € y el coste calculado para el exceso de días de ingreso hospitalario de 3.035,25 €

El análisis completo de la muestra, en función de los GRD, se encuentra recogido en el Anexo II.

En el caso del subgrupo de pacientes con una **bacteriemia por catéter** el coste medio de la estancia hospitalaria fue de 12.236,68 €, con una diferencia entre la bacteriemia por catéter complicada y la no complicada de 2609,1 € (p= 0,1142). La bacteriemia por catéter por *Staphylococcus aureus* condiciona un incremento del coste por paciente de 3043,95 € debido al exceso de tiempo del ingreso hospitalario, siendo la diferencia entre la bacteriemia por catéter complicada y no

complicada de 3725,215 € (intervalo de confianza del 95% para la diferencia de 2232,09 a 5218,31 €; $p < 0,0001$).

Tabla 38. Coste estimado de la bacteriemia por catéter.

Coste (€)	BAC total	BAC complicada	BAC no complicada	p
Ingreso total	12.236,68	13.915,2	11.306,1	0,114
Exceso de estancia	3.043,95	5.858,879	2.133,664	<0.0001

BAC: bacteriemia asociada a catéter.

3. Complicaciones a largo plazo de la cohorte del estudio. Importancia de la infección osteoarticular tardía.

3.1. Seguimiento de la población del estudio.

Una vez excluidos los casos fallecidos durante el ingreso hospitalario (56 pacientes), se analizaron 222 casos.

De los 222 pacientes dados de alta del hospital, 64 no han tenido ningún seguimiento desde el alta y no ha sido posible el contacto telefónico (28,8%).

El seguimiento de los otros 158 pacientes se describe en la Tabla 39. La media de seguimiento fue de 462,54 (\pm 432,93) con una mediana de 236 días y un máximo de 1389 días.

Tabla 39. Seguimiento de la cohorte.

Seguimiento	Frecuencia	Porcentaje
No seguimiento	64	28,8 %
Seguimiento 3 meses	25	11,3 %
Seguimiento 6 meses	27	12,2 %
Seguimiento 12 meses	16	7,2 %
Seguimiento 18 meses	14	6,3 %
Seguimiento 24 meses	21	9,5 %
Seguimiento 30 meses	15	6,8 %
Seguimiento 36 meses	40	18 %

3.2. Complicaciones globales de la población del estudio.

Ciento cuatro de los 158 pacientes (65,82%) presentaron al menos una complicación (infecciosa o no) durante el seguimiento.

Cincuenta y ocho pacientes presentaron complicaciones no infecciosas (36,7% de los pacientes seguidos).

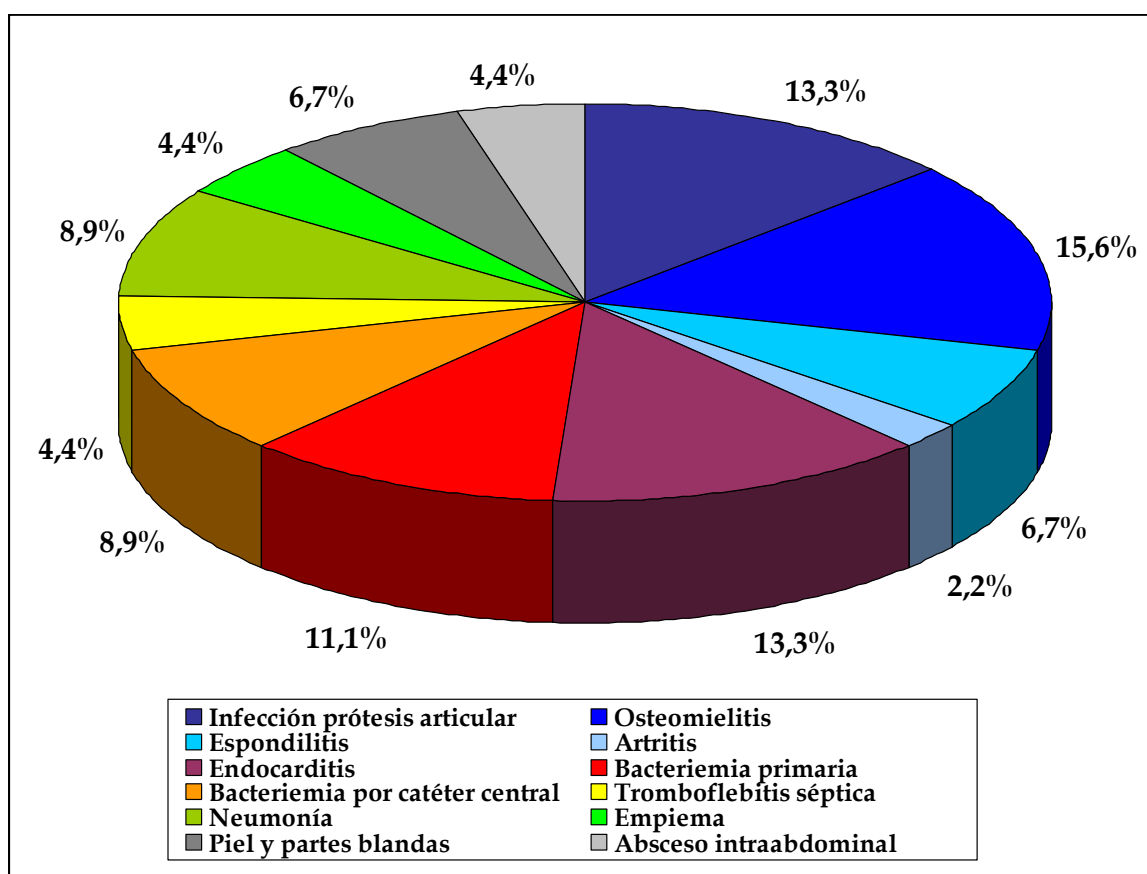
Catorce pacientes presentan durante el seguimiento una complicación infecciosa por otro microorganismo diferente a *S. aureus* (8,86% de los pacientes seguidos). De éstas, siete son neumonía, una osteomielitis sobre plastia, un absceso

perirrenal, un absceso intraabdominal, una infección de prótesis articular, una endocarditis infecciosa sobre válvula nativa aórtica y una infección urinaria asociada a sonda vesical. De todos ellos, fallecieron cuatro pacientes (dos de los casos de neumonía, el caso de endocarditis y el caso de absceso perirrenal).

Treinta y dos pacientes presentaron complicaciones infecciosas por *S. aureus* en el seguimiento (20,25% de los pacientes seguidos). De éstos, 2 fallecieron por causas no relacionadas con la infección, 9 murieron debido a una infección tardía por *Staphylococcus aureus* (28,12% de los pacientes con complicación infecciosa tardía por *S. aureus*, 5,69% de los pacientes seguidos), 8 presentaron una infección crónica controlada, 4 curaron con secuelas graves y 8 no tuvieron secuelas o fueron leves.

La siguiente figura muestra las complicaciones tardías debidas a *S. aureus*.

Figura 13. Complicaciones tardías debidas a *S. aureus*.



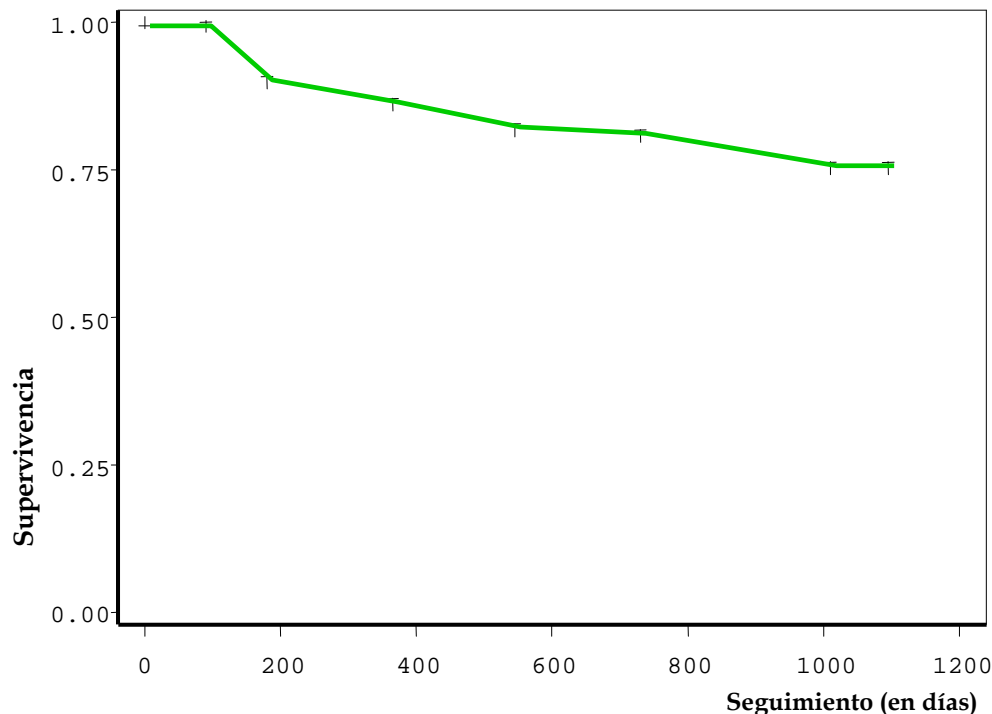
En total, presentaron hasta 45 tipos diferentes de complicaciones tardías por *S. aureus*, dado que 11 pacientes tuvieron 2 o más complicaciones diferentes. Aquí se representa cualquier tipo de afectación osteoarticular, sin tener en cuenta si es recidiva o recurrencia. Como se aprecia, la afectación osteoarticular de cualquier tipo es la complicación más frecuente (37,78%).

Derivados de estas complicaciones durante el seguimiento se producen una serie de **secuelas**. 54 pacientes curan sin secuelas o con secuelas leves (34,17% de los pacientes seguidos), 11 pacientes con secuelas graves (6,96%), 8 quedan con una infección crónica controlada (5,06%), 22 fallecen de una causa no relacionada con la infección (13,92%) y 9 pacientes fallecen en relación con la infección (5,69%).

De los nueve pacientes que fallecen por causas relacionadas con la infección tardía por *S. aureus*, siete fallecen antes de los 3 meses desde el alta hospitalaria. La bacteriemia primaria sin foco fue la causa del fallecimiento en 3 casos, otro falleció de una bacteriemia asociada a catéter central, otro por una neumonía, uno por una espondilitis, otro por una infección de prótesis articular, otro por una endocarditis sobre válvula nativa tricuspídea y otro por una endocarditis sobre válvula protésica aórtica.

A continuación se muestra la distribución de la supervivencia durante el seguimiento, excluido el periodo de ingreso hospitalario.

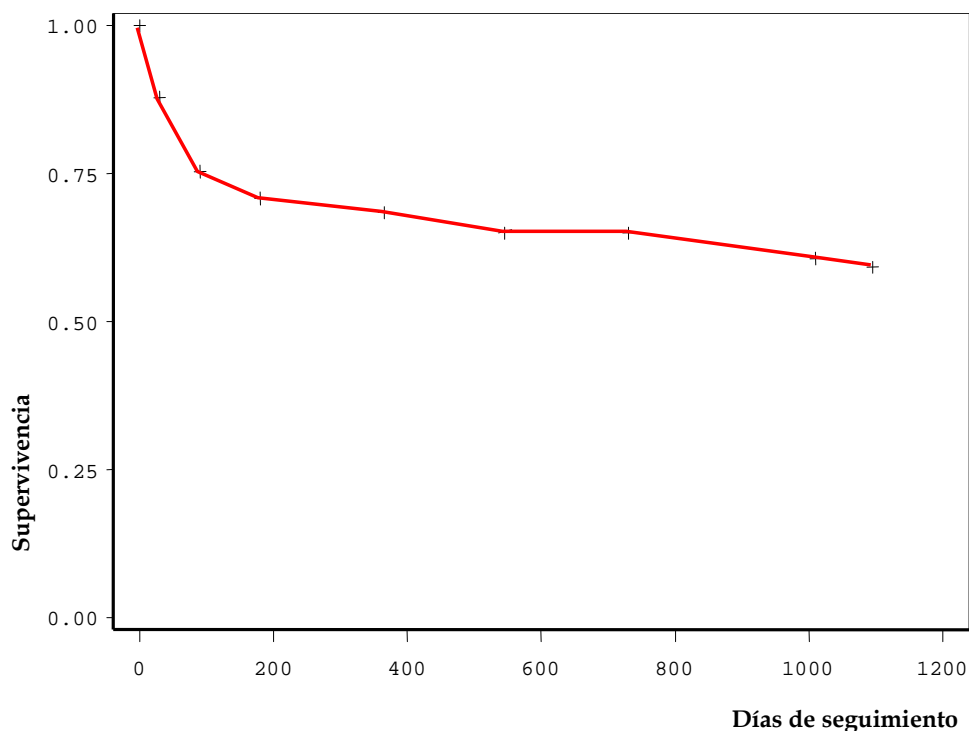
Figura 14. Supervivencia durante el seguimiento tras el alta hospitalaria.



Finalmente se muestra el análisis global de la mortalidad de la cohorte durante todo el estudio (ingreso hospitalario y seguimiento al alta). Como puede

apreciarse en la figura, la mayoría de las muertes se producen durante los 180 primeros días.

Figura 15. Mortalidad de la cohorte en el estudio.



3.3. Estudio de la infección osteoarticular tardía.

Diecisiete pacientes presentan algún tipo de afectación osteoarticular tardía en el seguimiento. De éstos, sólo se puede hablar de enfermedad metastásica tardía por *Staphylococcus aureus* en 9 casos, ya que los otros 8 presentan una recidiva local en el mismo lugar que tuvieron la infección ósea primaria durante el ingreso. La Tabla 43 resume las características de estos pacientes.

A partir de este momento haremos referencia a los 9 casos de infección osteoarticular metastásica, que ha sido la complicación infecciosa tardía más frecuente en la cohorte (6%), por delante de la endocarditis infecciosa (6 pacientes, que suponen el 4% de los pacientes seguidos).

Las características de la población se reflejan en la Tabla 40. La forma de presentación más frecuente fue la artritis, con 6 casos (5 sobre prótesis articular previa), seguida de la espondilitis con 2 casos (una cervical y la otra lumbosacra) y de la osteomielitis (1 caso, sobre material de osteosíntesis femoral). El diagnóstico

de la infección osteoarticular tardía se llevó a cabo con una media de 5,875 meses. Tres de los nueve casos se debieron a *Staphylococcus aureus* oxacilin resistente. La bacteriemia por catéter durante el ingreso fue el origen de la infección ósea en cuatro de los nueve casos (45%), dos de ellas por catéter periférico y dos por catéter central. De la infección osteoarticular metastásica tardía, durante el seguimiento, fallecen dos pacientes, mientras que otro presenta una causa de muerte diferente a la infección osteoarticular. Dos de los 9 casos de infección osteoarticular quedan con infección crónica controlada, un paciente queda con secuelas graves y los restantes tres casos presentan secuelas leves.

Tabla 40. Características basales de la infección metastásica osteoarticular.

Variable	Con infección OA (n=9)	Sin infección OA (n= 141)	Significación (p)
Edad (años)*	70,64 ± 19,25	61,54 ± 16,71	0,119
Diálisis	1 (11,1%)	11 (7,8%)	0,78
V. protésica cardiaca	0	9 (6,4%)	0,95
Diabetes mellitus	2 (22,2%)	29 (20,6%)	0,76
Inmunosupresión	2 (22,2%)	16 (11,3%)	0,66
Enfermedad tumoral	1 (11,1%)	42 (29,8%)	0,41
Esteroides	3 (33,3%)	14 (9,9%)	0,111
SAOR	3 (33,3%)	36 (25,5%)	0,9
Ambiente nosocomial	2 (22,2%)	36 (25,5%)	0,86
Artrosis	6 (66,7%)	20 (14,2%)	<0,001
Osteoporosis	3 (33,3%)	4 (2,8%)	0,0007
Prótesis articular	5 (55,6%)	15 (10,6%)	0,0009
Material osteosíntesis	2 (22,2%)	5 (3,5%)	0,0809
Artritis reumatoide	1 (11,1%)	1 (0,7%)	0,25
Artritis seronegativas	0	1 (0,7%)	0,0644
Artritis microcristalina	0	1 (0,7%)	0,0644
Tumor óseo	0	1 (0,7%)	0,0644
Lupus eritematoso	0	1 (0,7%)	0,0644
Otras e. del tj conectivo	1 (11,1%)	1 (0,7%)	0,0809
Fractura ósea previa	1 (11,1%)	12 (8,5%)	0,73
E. del metabolismo óseo	1 (11,1%)	1 (0,7%)	0,0809
Días de fiebre (ingreso)	3,44 ± 2,007	4,22 ± 3,689	0,532
Días leucocitosis (ingreso)	3,14 ± 4,298	3,1 ± 4,223	0,98
Hemocultivos de control			
Estériles	2 (22,2%)	86 (61%)	0,0529
Positivos	0	6 (4,3%)	0,81

OA: infección osteoarticular metastásica tardía; *: los días se expresan como media ± desviación estándar; V. válvula; SAOR: *Staphylococcus aureus* oxacilin resistente; e: enfermedad; tj: tejido.

Respecto al tratamiento antibiótico, sólo un caso recibió dosis inadecuada y sólo 4 casos recibieron una duración adecuada de tratamiento antibiótico durante

la bacteriemia del ingreso hospitalario, siendo subóptima en el resto, porcentaje similar al encontrado al analizar la duración del tratamiento adecuado. En todos los casos en los que se aisló *Staphylococcus aureus oxacilin sensible* se utilizó la cloxacilina como tratamiento. De los nueve casos con infección osteoarticular metastásica tardía sólo tres recibieron un tratamiento eficaz en menos de 24 horas (33,3%), y 4 en menos de 48 horas (44,4%).

Tabla 41. Tratamiento durante el ingreso en los pacientes con infección osteoarticular metastásica tardía.

Variable	Con infección OA (n=9)	Sin infección OA (n=141)*	Significación (p)
Días hasta tto eficaz	1,778 ± 1,787	1,026 ± 1,808	0,233
>24 h hasta tto eficaz	6 (66,7%)	87 (61,7%)	0,96
>48 h hasta tto eficaz	5 (55,6%)	29 (20,6%)	0,045
Días hasta tto de elección	3,375 ± 2,77	3,55 ± 4,508	0,914
Duración del tto indicado			
Adecuada	4 (44,4%)	59 (41,8%)	0,85
Aceptable	0	8 (5,7%)	0,97
Subóptima	5 (55,6%)	70 (49,6%)	0,99
Duración total del tto			
Adecuada	4 (44,4%)	99 (70,2%)	0,216
Aceptable	0	2 (1,4%)	0,255
Subóptima	5 (55,6%)	37 (26,2%)	0,137
Días de tto eficaz	13,11 ± 18,76	9,702 ± 12,902	0,457
Días de tto indicado	19,22 ± 17,181	16,007 ± 13,928	0,509
Días de tto total	21,33 ± 15,78	20,41 ± 14,139	0,852

OA: infección osteoarticular metastásica tardía; tto: tratamiento; *: cálculos realizados para una muestra con n= 141, salvo en duración del tratamiento indicado (n= 137) y duración total del tratamiento (n= 138).

En base a los resultados anteriores, mediante análisis univariante, los factores de riesgo para la infección metastásica osteoarticular tardía por *Staphylococcus aureus* son la utilización previa de esteroides, la artrosis, la osteoporosis, la presencia de una prótesis articular previa o de material de osteosíntesis y el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico eficaz durante el ingreso más de 48 horas (Tabla 42).

El estudio dos a dos mediante regresión logística de las variables anteriores mantuvo la significación de cada una de ellas.

Tabla 42. Estudio univariante de la infección metastásica osteoarticular tardía.

Variable	OR (IC del 95%)
Esteroides	4,536 (1,02- 20,161)
Artrosis	12,1 (2,798- 53,33)
Osteoporosis	17,125 (3,11- 94,27)
Prótesis articular	10,5 (2,539- 43,422)
Material de osteosíntesis	7,77 (1,275- 47,355)
> 48 h de retraso en inicio de tto eficaz	4,828 (1,218- 19,127)

Tratamiento: tratamiento; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Tabla 43. Descripción de los pacientes con infección osteoarticular tardía.

Nº	Antecedentes osteoarticulares	SAOR	Comunitaria	Enfermedad durante el ingreso	Antibióticos	Inicio tto indicado en < 24 h	Inicio tto indicado en < 72 h	Dosis adecuada	Duración indicada adecuada
1	Artrosis, prótesis articular	Sí	No	Infección prótesis cadera	Vancomicina, Levofloxacino	No	Sí	Sí	Subóptimo
2	Artrosis, prótesis articular	No	No	Infección profunda de herida quirúrgica (cadera)	Levofloxacino, Cefazolina	No	No*	Sí	Adecuado
3	Fr previa	No	No	OM de hueso largo	Amox/Clav, Cipro, Vanco	No*	No*	Sí	Subóptimo*
4	Artrosis, prótesis articular	Sí	Sí	Pie diabético complicado con OM	Vancomicina, TMP/SFX, RFM	No	Sí	No	Adecuado
5	Fr previa	No	No	OM hueso largo y fascitis	Cloxa, Cipro, Carbapenem	No	Sí	Sí	Subóptima
6	E. tj conectivo, Artrosis, GC, prótesis articular	No	No	Bacteriemia por catéter periférico	Vancomicina, Cloxacilina	No	No*	Sí	Adecuado
7	Mat osteosíntesis	No	No	Craneotomía sobreinfectada	Teicoplanina, Cloxacilina	No*	Sí	Sí	Adecuado
8	Artrosis, prótesis articular	No	No	Parotiditis piógena	Cloxacilina, Vancomicina	No	No	Sí	Subóptimo
9	No	Sí	No	Bacteriemia por catéter central, embolismo pulmonar	Vanco, Genta, Carbapenem y Cefepime	Sí	Sí	Sí	Adecuado
10	Fr previa, OP, Artrosis, prótesis articular	Sí	No	Infección profunda de la herida quirúrgica (cadera)	Vancomicina, Cloxacilina	Sí	Sí	Sí	Subóptimo
11	AR, GC	No	Sí	Bacteriemia primaria sin foco	Vancomicina, Cloxacilina	No*	Sí	Sí	Subóptimo
12	Mat osteosíntesis, OP, Artrosis, prótesis articular	Sí	No	Espondilitis	Linezolid, Vanco, Cloxacilina	No	No	Sí	Adecuado
13	Artrosis, GC	No	No	Bacteriemia por catéter central	Vancomicina, Carbapenem	No*	No*	Sí	Subóptimo
14	OP	No	No	Bacteriemia por catéter periférico	Ceftriaxona, Vanco, Cloxacilina	No	No*	No	Subóptimo
15	Fr previa, prótesis articular	Sí	No	OM de material de osteosíntesis	Vancomicina, Levofloxacino	Sí	Sí	Sí	Subóptimo
16	No	No	No	Espondilitis	Cloxacilina, Amox/Clav	No*	No*	Sí	Subóptimo
17	Fr previa, Artrosis, prótesis articular	No	No	Infección prótesis articular y OM de material de osteosíntesis	Vanco, Cloxacilina, Levofloxacino	No*	No*	No	Adecuado

El sombreado amarillo hace referencia a los pacientes con infección osteoarticular metastásica tardía, mientras que los casos 1 a 5 y 15 a 17 hacen referencia a los casos de recurrencia.

Tabla 44. Descripción de los pacientes con infección osteoarticular tardía (continuación).

Nº	Manejo quirúrgico	Evolución al alta	Seguimiento	Infección osteoarticular tardía	Evolución complicación	Tiempo de la complicación
1	Reducción de luxación cadera	Secuelas graves	36 meses	Infección prótesis cadera	Secuelas leves	6 meses
2	Desbridaje quirúrgico	Secuelas leves	36 meses	OM de hueso largo	Infección crónica	17 meses
3	Desbridaje quirúrgico	Infección crónica	36 meses	OM de cadera	Infección crónica	
4	Desbridaje quirúrgico	Infección crónica	6 meses	OM astragalina	Infección crónica	11 meses
5	Desbridaje quirúrgico	Secuelas graves	18 meses	OM hueso largo	Secuelas graves	3 meses
6	No	Secuelas leves	36 meses	Infección prótesis articular	Secuelas leves	4 meses
7	Cerclaje de la fractura	Infección crónica	12 meses	Infección prótesis de cadera	Infección crónica	10 meses
8	No	Secuelas leves	36 meses	Infección prótesis de rodilla	Infección crónica	2 meses
9	No	Secuelas graves	30 meses	OM de material de osteosíntesis de fémur	No secuelas	14 meses
10	No	Secuelas leves	6 meses	Infección prótesis de cadera	Secuelas leves	16 meses
11	No	Secuelas graves	3 meses	Espondilitis cervical	Muerte relacionada	1mes
12	PAAF guiada imagen	Secuelas graves	3 meses	Artritis de prótesis de cadera, OM de material de osteosíntesis	Muerte relacionada	4 meses
13	Sellado del catéter	Secuelas leves	6 meses	Espondilitis lumbosacra	Muerte no relacionada	4 meses
14	No	Secuelas leves	12 meses	Artritis de cadera	Secuelas graves	8 meses
15	Retirada prótesis articular	Infección crónica controlada	6 meses	OM de hueso largo	Infección crónica	4 meses
16	No	Secuelas leves	12 meses	Espondilitis lumbosacra	Infección crónica	1 mes
17	No	Infección crónica controlada	3 meses	Osteomielitis de material de osteosíntesis	Infección crónica	2 meses

El * significa que no recibió un tratamiento indicado en menos de 24 o de 72 horas, pero que sí recibió un tratamiento eficaz durante ese intervalo para *S. aureus*.
 Fr: fractura; GC: corticoides; OP: osteoporosis; AR: artritis reumatoide; Mat: material; OM: osteomielitis; E: enfermedad; tj: tejido; Vanco: vancomicina, Cloxa: cloxacilina; Amox/clav: amoxicilina/clavulánico; Cipro: ciprofloxacino; RFM: rifampicina; TMP/SFX: cotrimoxazol; Genta: gentamicina; OM: osteomielitis; tto: tratamiento; PAAF: punción aspiración con aguja fina; SAOR: *Staphylococcus aureus* oxacilin-resistente.

VIII. Discusión.

Muchas veces el enfermo ingresa para la realización de un procedimiento diagnóstico o terapéutico, complicándose posteriormente con una bacteriemia por *S. aureus*. Esta infección supone al médico un nuevo reto ya que al proceso mórbido inicial se añade una infección sistémica que puede complicarse, que ha de tratarse adecuadamente y que va a prolongar la estancia hospitalaria. Desgraciadamente, a pesar de un correcto manejo, algunos pacientes fallecerán por esta infección nosocomial. Esta evolución, como clínicos, supone una inquietud constante que nos ha llevado a intentar entender más a fondo la bacteriemia por *S. aureus*.

El conocimiento de los factores de riesgo de la bacteriemia por catéter complicada, de la mortalidad asociada y de la recurrencia tardía permitirán reconocer un subgrupo de pacientes de riesgo. De esta manera, podremos anticiparnos a la infección sistémica para intentar disminuir la posibilidad de complicaciones graves, incluida la muerte.

La introducción de este trabajo nos planteó la importancia de este problema y la experiencia clínica nos ha transmitido la gravedad potencial de la bacteriemia por *S. aureus* en nuestros pacientes. Ambas, nos han permitido establecer una serie de objetivos teóricos con el fin de encauzar nuestros resultados. Fruto de todo ello han surgido una serie de preguntas, que respondidas adecuadamente, deberían ayudarnos a prestar una asistencia de calidad a nuestros enfermos con bacteriemia por *S. aureus*, objetivo primordial del clínico.

1. Aspectos globales de la bacteriemia por *S. aureus*.

Aunque la mayoría de las infecciones sistémicas por *S. aureus* son debidas a bacteriemia por catéter, existe un elevado porcentaje de bacteriemia por *S. aureus* por otras causas. Por este motivo, en esta primera parte, valoraremos los aspectos más importantes de la cohorte global del estudio.

En primer lugar, destaca la incidencia global de la bacteriemia por *S. aureus* en nuestro hospital, que fue de 4,09/1000 altas/año.

En segundo lugar, parece adecuado conocer cómo es la muestra del estudio para entender los resultados. Se trata de una población de edad avanzada con importante comorbilidad asociada, sobre la que destacaría la presencia de patología tumoral, enfermedad valvular cardíaca, diabetes y de enfermedad vascular periférica. Asimismo, destaca el uso de esteroides, y de tratamiento inmunosupresor. Los antecedentes osteoarticulares más destacados fueron la presencia de artrosis, osteoporosis y de material de osteosíntesis o prótesis articular.

SAOR fue el responsable de un tercio de las bacteriemias del estudio, porcentaje similar al observado en la bacteriemia por catéter.

La mayoría de las bacteriemias por *S. aureus* fueron de adquisición hospitalaria. Casi un tercio de los pacientes tuvo contacto con instituciones sanitarias en los treinta días previos al ingreso (entendido como residencias, ingreso hospitalario previo, asistencia al hospital de día de oncología o a la sala de hemodiálisis). En los casos de bacteriemia intrahospitalaria, SAMR representa el 23% de las bacteriemias por *Staphylococcus aureus*, similar al 30% del estudio EPINE para los hospitales españoles en 2005.

Sólo en uno de cada siete pacientes la bacteriemia fue clasificada como de adquisición comunitaria. En este grupo la gran mayoría fueron debidas a *S. aureus* meticilin-resistente, hecho que llama poderosamente la atención en nuestro medio. En Estados Unidos, SAMR es la causa de infección de piel y tejidos blandos de adquisición comunitaria en el 40% de las ocasiones (89), suponiendo CA-MRSA un problema creciente ya que es el responsable del 63% de los aislamientos de *S. aureus* en las infecciones de piel y tejidos blandos (90). Sin embargo, en nuestro país, éste es un fenómeno anecdótico. La alta representación de SAOR en la bacteriemia de adquisición comunitaria, en nuestro estudio, es debido a la definición de bacteriemia de adquisición comunitaria, ya que gran parte de estos pacientes han presentado ingreso hospitalario para intervenciones quirúrgicas anterior al periodo definido (30 días). Una definición menos restrictiva en el

diseño del estudio hubiera equilibrado el porcentaje de SAOR en las bacteriemias de adquisición comunitaria.

De la cohorte global del estudio nos interesan, como clínicos, dos aspectos. Por un lado, cuántas bacteriemias se complican y por otro cuántos pacientes fallecen debido a la bacteriemia por *S. aureus*. En el presente estudio se complican una de cada seis bacteriemias por *S. aureus*, siendo la mayoría secundarias a una bacteriemia por catéter por lo que este apartado lo analizaremos más adelante, cuando estudiemos la bacteriemia por catéter.

A partir de este momento profundizaremos en aquellos aspectos que nos ayuden a entender, y prevenir, las causas por la que fallecen los pacientes.

Durante el ingreso fallecen un 12% por causas directamente atribuibles a la bacteriemia por *S. aureus*, mientras que un 7% de la muestra muere por causas no relacionadas directamente con la infección, siendo la mortalidad total del 20,2%, ligeramente inferior a la de otros estudios que la sitúan entre el 15 y el 30%. Este hecho podría ser debido a que en nuestro estudio el 55% de las bacteriemias son debidas a catéter, con una mortalidad sensiblemente inferior (45, 75, 166, 172, 224-226). Cuando la mortalidad está directamente relacionada con la bacteriemia por *S. aureus* se produce de manera más precoz (ver Figura 9). A partir de la tercera semana del ingreso la inmensa mayoría de los fallecimientos son debidos a causas no imputables directamente a la bacteriemia.

Los pacientes con más patología de base tienen un mayor riesgo de mortalidad. En el análisis univariado de ambas mortalidades (global y relacionada con la bacteriemia por *S. aureus*) se ha visto que la enfermedad vascular y la diabetes mellitus incrementan el riesgo de muerte, así como la edad mayor de 80 años en el análisis de la mortalidad global.

Otro aspecto que influye en la mortalidad es el origen de la bacteriemia. Como puede apreciarse en la Figura 10, los porcentajes más elevados se observan en la bacteriemia sin foco y en la neumonía por *S. aureus*, aunque dado el bajo número de neumonías por *S. aureus*, sólo alcanzó significación estadística la bacteriemia sin foco. En cambio, la bacteriemia por catéter condiciona una

mortalidad sensiblemente inferior a la del resto, como demuestra el estudio multivariante de mortalidad relacionada con la bacteriemia por *S. aureus*.

La bacteriemia de adquisición hospitalaria también condiciona un riesgo incrementado de mortalidad global, hecho similar al observado por Jensen y Kaech (151, 226).

Otro aspecto que aún no queda resuelto en la literatura y sobre el que existe mucha controversia es si la presencia en los hemocultivos de **SAOR** condiciona mayor mortalidad. En nuestro estudio se aprecia mayor tendencia a fallecer en el grupo con bacteriemia por SAOR, riesgo 2,24 veces mayor de mortalidad global en el estudio univariante y 1,85 veces mayor en el univariante de mortalidad relacionada; si bien no es un factor independiente de mortalidad en el estudio multivariante. Uno de los aspectos que podrían influir es el tiempo de instauración de un tratamiento eficaz una vez producida la bacteriemia. En nuestro estudio el tratamiento eficaz para SAOR se inicia un días más tarde que para SAOS. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la mortalidad en función de la precocidad del tratamiento pautado.

En la mayoría de los pacientes los hemocultivos son positivos sólo el primer día, a pesar de que continuarán con fiebre una media de 4 días. La positividad de los hemocultivos a las 48 horas del inicial predice la positividad del hemocultivo de control, obtenido a la semana, por lo que la positividad del hemocultivo más allá de 24 horas debe obligarnos a un seguimiento más estrecho del paciente. En nuestro estudio se aprecia una clara tendencia a un mayor porcentaje de bacteriemia complicada, de grados graves de SRIS y de mortalidad en los pacientes con bacteriemias más prolongadas. La bacteriemia persistente (definida como la positividad de los hemocultivos a la semana del hemocultivo inicial) incrementa en 9 veces el riesgo de fallecer por causas directamente atribuibles a la bacteriemia.

Otro aspecto con importancia en el estudio de la mortalidad de la cohorte es la presentación clínica de la bacteriemia. El 60% de los pacientes no muestra ningún grado de SRIS al inicio del cuadro, fundamentalmente por la ausencia de

leucocitosis. En los pacientes que presentan algún grado inicial de SRIS, la severidad de la sepsis implica un incremento de la mortalidad, siendo el predictor más potente en el estudio multivariado de mortalidad tanto global como relacionada. El shock séptico y el fallo multiorgánico incrementan en 40 veces el riesgo de muerte global y en 120 veces el riesgo de fallecer por bacteriemia por *S. aureus*. La bacteriemia complicada (definida como la presencia de endocarditis, aún sin relación con dispositivos intravasculares, así como todas aquellas bacteriemias relacionadas con catéter que presentan secundariamente una endocarditis, una tromboflebitis séptica (demostrada con ecografía) o un absceso metastático como artritis, absceso pulmonar embólico o a otro nivel (fundamentalmente óseo o epidural)) incrementa el riesgo de fallecer por la bacteriemia por *S. aureus* en 15 veces, siendo un predictor muy potente, sólo superado por la sepsis.

2. Bacteriemia asociada a catéter.

Como queda reflejado anteriormente, los pacientes con una bacteriemia por *S. aureus* son un grupo muy heterogéneo con múltiples entidades clínicas con pronóstico y manejo diferente. Sin embargo, los pacientes con bacteriemia por catéter constituyen un subgrupo “diferente” con un comportamiento clínico distinto al resto ya que son todos de adquisición nosocomial. Además, es el síndrome infeccioso más frecuente de la cohorte (53%), con menor mortalidad, con elevado porcentaje de bacteriemias complicadas y en los que el foco de la infección, a priori, es fácilmente erradicable. Por tanto, la homogeneidad de este subgrupo de pacientes (bacteriemia asociada a catéter) permite un análisis más pormenorizado de los mismos. En este sentido, se ha realizado un estudio del tratamiento recibido y de sus posibles implicaciones en la recurrencia posterior de la infección, así como de los factores que pueden condicionar que la bacteriemia sea complicada y de los eventos adversos que surgen durante el ingreso hospitalario una vez que ha sido diagnosticada la bacteriemia por catéter, así como la carga económica que lleva implícita. Finalmente se analizan los factores predictores de mortalidad global y relacionada durante el ingreso.

En este subgrupo de pacientes existe mayor porcentaje de enfermedad tumoral previa, con mayor presencia de enfermos en programa de hemodiálisis ambulatoria crónica. La mayoría de los casos fueron secundarios a la presencia de una catéter central (64%) y SAOR se aisló en el 29% de los hemocultivos.

2.1. Marcadores clínicos de bacteriemia asociada a catéter complicada.

La bacteriemia por catéter supone el 86% de las causas de bacteriemia complicada en el presente estudio, con un riesgo siete veces mayor que en el resto. Esta complicación aparece en uno de cada cuatro pacientes con bacteriemia por catéter, similar al reflejado por otros autores, que la sitúan entre el 11 y el 53% de los casos (163, 168). El catéter que más frecuentemente se asocia a complicaciones es el catéter transitorio yugular, seguido del catéter venoso central de inserción periférica, si bien ninguno alcanza diferencias significativas cuando se comparan con el resto de catéteres utilizados.

De las 149 bacteriemia asociada a catéter, 39 presentan criterios de bacteriemia complicada (definida como la presencia de endocarditis, aún sin relación con dispositivos intravasculares así como todas aquellas bacteriemias relacionadas con catéter que presentan secundariamente una endocarditis, una tromboflebitis séptica (demostrada con ecografía) o un absceso metastático como artritis, absceso pulmonar embólico o a otro nivel (fundamentalmente óseo o epidural)). La complicación más frecuente es la tromboflebitis séptica que se presenta en 23 de las 149 bacteriemias por catéter, representando el 59% de las manifestaciones de la bacteriemia complicada por catéter, por delante de la endocarditis infecciosa, que supone el 30%. La tromboflebitis séptica se asocia al catéter venoso central de inserción yugular, si bien la diferencia no es significativa, como puede apreciarse en la Tabla 22, siendo este hallazgo concordante con los datos publicados por otros autores (13, 19, 23).

La siguiente pregunta que nos debemos plantear es si existe algún tipo de marcador clínico o hemodinámico que pueda orientarnos precozmente a

identificar aquellos pacientes con bacteriemia complicada. Hemos visto (Tabla 23), que en los casos complicados la fiebre es más prolongada tanto globalmente como tras la retirada del catéter, alcanzando significación estadística sólo en los casos de catéteres centrales, por lo que la fiebre prolongada (más allá de 72 horas) podría ayudarnos a identificar el subgrupo de bacteriemia asociada a catéter, como también apunta Raad (131). Sin embargo, este sencillo marcador clínico presenta una importante limitación ya que hasta el 20% de los casos de bacteriemia por catéter venoso central no complicada tuvieron fiebre más allá de 72 horas tras la retirada del catéter venoso y, lo que es más importante, un 40% de las bacteriemias asociadas a catéter complicada tuvieron fiebre menos de 24 horas tras la retirada del catéter central, incluyendo pacientes con endocarditis y tromboflebitis séptica. Por lo que habría que plantear la necesidad de realizar un estudio doppler vascular venoso y ecocardiograma a todos los pacientes con bacteriemia por catéter central debida a *S. aureus*. Esta postura, más intervencionista, viene avalada por el hecho de que utilizando el ecocardiograma transesofágico un 23% de los pacientes con bacteriemia por catéter tienen endocarditis, aún a pesar de la ausencia de sintomatología o imagen de endocarditis en el ecocardiograma transtorácico (43). Además, el estudio necrópsico llevado a cabo por Espersen en 1986, revela la presencia de endocarditis por *S. aureus* no sospechada clínicamente en el 55% de las necropsias (169).

2.2. Adecuación del tratamiento.

De los pacientes con bacteriemia por catéter complicada por SAOS, la mitad comenzaron el tratamiento antibiótico con Vancomicina, permaneciendo como único tratamiento en cuatro pacientes, sin que en ninguno de ellos se observase mayor porcentaje de complicaciones ni durante el ingreso ni a lo largo del seguimiento. Posteriormente, un 80% utilizó alguno de los tratamientos considerados de elección (cloxacilina o cefazolina). Respecto a los pacientes con bacteriemia por SAOR, el 93% utilizó tratamiento con actividad como Vancomicina, Linezolid o Teicoplanina.

Un apartado que suscita actualmente debate es si el tratamiento de la bacteriemia por SAOS con vancomicina implica un peor pronóstico. En nuestro caso no se ha visto tal asociación, si bien es cierto que son sólo cuatro pacientes los que se tratan únicamente con Vancomicina, por lo que es difícil sacar conclusiones.

Respecto a la **precocidad del tratamiento** instaurado destaca que el inicio del tratamiento antibiótico eficaz para SAOS fue significativamente más temprano (0,74 días) que para SAOR (1,5 días). Estos datos son similares a los encontrados por Khatib (173) que objetiva un retraso de 9,6 frente a 25,5 horas en el inicio del tratamiento en bacteriemia asociada a catéter por SAOS frente a SAOR. Por el contrario, el comienzo de un tratamiento de elección en los casos de bacteriemia asociada a catéter por SAOS se demora hasta 3,3 días después de la extracción del primer hemocultivo. Ésto es debido a la práctica habitual de iniciar cobertura empírica frente a SAOR hasta conocer la sensibilidad, momento en el que se modifica el tratamiento a cloxacilina o cefazolina si el *S. aureus* aislado es sensible a meticilina.

Otro aspecto que suscita mucho interés en la literatura científica es el concerniente a la precocidad en la instauración del tratamiento antibiótico correcto. En nuestro caso, dividimos el comienzo del tratamiento en más o menos de 48 horas tanto para la bacteriemia asociada a catéter por SAOS como por SAOR (Tabla 18). En los pacientes que fallecen por causas relacionadas con la bacteriemia por catéter debida a *S. aureus* se ha observado una tendencia a comenzar más precozmente el tratamiento de elección para SAOS (cloxacilina o cefazolina) y el tratamiento eficaz para SAOR. Por el contrario, en los pacientes que fallecen se observó una tendencia al inicio más tardío del tratamiento eficaz para SAOS (p significativa), aunque no resultó un factor independiente de riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Razonablemente, el retraso en el comienzo del tratamiento eficaz debería resultar un factor de riesgo de evolución desfavorable, como demuestran diferentes autores al analizar los factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria relacionada con la infección (108, 112, 119, 185-188). La importancia de este punto radica en el hecho de ser un factor sobre el que el clínico puede actuar mediante la instauración precoz de un tratamiento empírico adecuado con un cambio rápido a

un tratamiento de elección en cuanto se conociese la sensibilidad del microorganismo aislado.

En los casos de bacteriemia asociada a catéter por SAOS se vio además, que el inicio tardío del tratamiento eficaz se relacionó con la presencia de reinfección osteoarticular metastásica tardía, si bien no alcanzó significación estadística.

Sin embargo, el desarrollo de bacteriemia asociada a catéter complicada no parece tener relación con la precocidad del inicio del tratamiento antibiótico.

Prácticamente todos los pacientes recibieron una dosis de antibiótico adecuada, por lo que no se pudieron sacar conclusiones en relación con mayor porcentaje de complicaciones en casos de infradosificación, aunque los datos publicados orientan a que dosis inferiores a las recomendadas de meticilina en las bacteriemia por catéter por SAOS conllevan más riesgo de recurrencia (196).

Respecto a la **duración del tratamiento**, actualmente se considera adecuado un tratamiento intravenoso de 14 días en caso de bacteriemia no complicada, quedando dudas sobre si es óptimo un ciclo antibiótico entre 10 y 14 días. En lo que sí existe consenso es que ciclos menores de 10 días deben ser siempre considerados subóptimos (10). Para la bacteriemia complicada se considera que el tratamiento estándar es de cuatro semanas. En base a estos criterios se dividió el tratamiento de la bacteriemia por catéter no complicada en adecuado, aceptable y subóptimo y el de la complicada en adecuado o subóptimo (ver Tabla 19).

La duración total del tratamiento antibiótico es insuficiente en el 20% de las bacteriemias asociadas a catéter por SAOR y el 28% de las debidas a SAOS, alcanzando el 60% cuando se analiza la duración del tratamiento antibiótico de elección para SAOS. Este porcentaje subóptimo tan elevado en el tratamiento de elección se debe a dos hechos: a) la definición del tratamiento de elección para SAOS es muy restrictivo (sólo incluiría cloxacilina o cefazolina) y b) en la práctica clínica habitual se inicia de manera empírica vancomicina (si se sospecha una bacteriemia por catéter) o betalactámicos tipo carbapenem o ureidopenicilinas (en caso de infección nosocomial sin foco clínico evidente inicialmente), cambiando a cefazolina o cloxacilina al conocer la sensibilidad de *S. aureus*. Generalmente, los

clínicos calculan el tiempo total de tratamiento antibiótico sumando el tiempo del antibiótico de amplio espectro (o vancomicina) y el tiempo del tratamiento de elección para SAOS por lo que la duración total es adecuada pero la duración del tratamiento de elección es subóptima.

Sin embargo, como veremos posteriormente, la duración del tratamiento no parece influir en el desarrollo de complicaciones metastásicas a largo plazo; a diferencia de los datos publicados por Raad, que señala que el 16% de los tratados menos de 10 días presentan recurrencia de la bacteriemia, frente a ninguno de los que son tratados con una duración adecuada (131).

Otro dato llamativo es que el tratamiento de la bacteriemia asociada a catéter por SAOR es significativamente más largo que para SAOS (Tabla 16). La diferencia es de tres días en la bacteriemia asociada a catéter no complicada, llegando a los 16 días en caso de bacteriemia asociada a catéter complicada.

Hasta el momento hemos analizado la influencia del tratamiento precoz, del comienzo del tratamiento con vancomicina en pacientes con SAOS, de la duración del tratamiento y de la adecuación de la dosis del antibiótico. De todas las variables relacionadas con el tratamiento, podemos concluir que el único factor que influye en la mortalidad es el retraso en el inicio de un tratamiento correcto más allá de 48 horas, si bien no ha sido un factor independiente de riesgo en el análisis multivariante de nuestro estudio.

2.3. Factores de riesgo de bacteriemia asociada a catéter complicada.

Hasta el momento hemos estudiado dos grupos de variables complejas que pueden relacionarse tanto con la presencia de bacteriemia asociada a catéter complicada como con la mortalidad. En este punto vamos a intentar definir e interpretar aquellos posibles predictores de bacteriemia asociada a catéter complicada.

Los pacientes con bacteriemia por catéter complicada tienen más prótesis valvulares cardíacas, más persistencia de los hemocultivos positivos y más días

de fiebre (en total y tras la retirada del catéter), con tendencia a más días de leucocitosis y con mayor presencia de grados más severos de SRIS (shock séptico y fallo multiorgánico), con un mayor porcentaje de mortalidad relacionada. Estos hallazgos se corroboran en el estudio univariante, donde la presencia de valvulopatía no protésica multiplica el riesgo de bacteriemia por catéter complicada por dos, la presencia de prótesis valvular cardiaca en nueve y la positividad de los hemocultivos a las 48 horas del inicial en cuatro, riesgo similar al observado con la sepsis grave. Cada día de fiebre multiplica el riesgo de bacteriemia por catéter complicada en 1,17. Sin embargo, en el modelo multivariante solo son factores independientes la bacteriemia persistente y los días de fiebre. Pero este modelo tiene un valor predictivo relativamente escaso (70%) e incluye la fiebre, variable de la que ya analizamos la infraestimación que podía presentar en la bacteriemia por catéter complicada. Estos factores de riesgo son similares a los encontrados por Raad en su estudio publicado en el *Clinical Infectious Diseases* en el año 1992 (45), similares a los de Khatib, que concluye que la posibilidad de complicaciones se incrementa con la duración de la bacteriemia, alcanzando un 24%, similar a nuestro estudio, si la bacteriemia dura más de 72 horas (173). En el estudio de Fowler el predictor más potente de complicaciones (definida como muerte, recurrencia o infección metastásica) fue la positividad de los hemocultivos a las 48- 96 horas (OR de 5,58), seguido de la fiebre más allá de 72 horas (OR de 2,23); presentando su modelo un poder predictivo del 76%, similar al nuestro (183).

2.4. Mortalidad.

En el presente estudio fallecen 11 pacientes por causa relacionada con la bacteriemia por catéter y 11 por causas no relacionadas directamente con la bacteriemia por *S. aureus*, lo que supone un 7,4% cada uno. Estas cifras son claramente inferiores a las de la cohorte global del estudio.

Existe tendencia a una mayor mortalidad por SAOR (18,2%) frente a SAOS (12,3%) si bien la diferencia no es significativa.

Al estudiar la **mortalidad relacionada** destaca la presencia, de nuevo, de la bacteriemia persistente, de leucocitosis prolongada, de sepsis grave, de bacteriemia complicada y de las complicaciones médicas que suceden durante el ingreso una vez ha ocurrido la bacteriemia por catéter. De todas las variables que exploran la influencia del tratamiento, solo hay diferencias en las que hacen referencia al retraso en el inicio del tratamiento eficaz para SAOS y en el inicio de un tratamiento correcto en menos de 24 horas. El modelo final solo incluye, como factores independientes de riesgo, la sepsis grave (shock séptico y fallo multiorgánico) (OR de 41), seguida de la bacteriemia complicada (OR de 7,55) y de las complicaciones médicas que suceden durante el ingreso tras la bacteriemia por catéter (7,1), con una capacidad predictiva del modelo del 93%.

Este último factor de riesgo es sumamente interesante, y desde nuestro punto de vista, novedoso ya que en los estudios no se incluyen variables que expresen el estado de salud del paciente tras la bacteriemia. Que las complicaciones médicas tras la bacteriemia por *S. aureus* incrementen en siete veces el riesgo de muerte relacionada en la bacteriemia por catéter y en 4,5 veces la mortalidad global (ver más adelante) justifican, aún más, la necesidad de un control estricto de la inserción y de los cuidados de los catéteres en nuestros hospitales ya que una vez producida la infección el paciente debe prolongar la estancia hospitalaria con la posibilidad de desarrollar complicaciones médicas nosocomiales que implican una mayor mortalidad. Ningún estudio, en nuestro conocimiento, profundiza en este tema por lo que consideramos que este aspecto debe ser tenido en cuenta en nuestros pacientes.

La bacteriemia asociada a catéter por *S. aureus* influye en que aquellos pacientes con más patología de base tengan más riesgo de fallecer, como demuestra el estudio multivariante de **mortalidad global** en el que la presencia de cardiopatía isquémica y de hepatopatía crónica multiplica el riesgo de muerte global en 14 y 5 veces, respectivamente. La sepsis representa un riesgo incrementado de muerte, aunque menor que en el análisis de mortalidad relacionada por bacteriemia asociada a catéter.

Otro factor de riesgo sumamente interesante, y que también se asocia con la mortalidad relacionada con la bacteriemia por *S. aureus*, es la presencia de complicaciones médicas tras el episodio de bacteriemia asociada a catéter. Esta variable incrementa en 5 veces el riesgo de fallecimiento. Por tanto, en una bacteriemia por catéter el paciente puede fallecer durante la bacteriemia o durante el periodo que permanece ingresado para su tratamiento por una complicación médica que puede, o no, estar en relación con el tratamiento de la bacteriemia asociada a catéter.

3. Complicaciones durante el ingreso hospitalario.

Las complicaciones médicas ocurridas durante el ingreso hospitalario son un aspecto que generalmente no se tiene en cuenta en los estudios pero que, como hemos visto hasta ahora, tiene mucha importancia en la bacteriemia asociada a catéter.

En la cohorte global se vio que el 40% de los pacientes desarrollan alguna complicación derivada del tratamiento intravenoso, siendo la más frecuente la flebitis que requiere cambio de la vía periférica (80% de los pacientes que presentan algún efecto adverso derivado de la medicación intravenosa de la bacteriemia), si bien un 10% desarrollan una nueva bacteriemia asociada a catéter y un 2,6% una tromboflebitis séptica.

Además, un 13,6% de la cohorte global desarrollará una complicación médica debida al exceso del ingreso hospitalario ocasionado por la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

En el grupo de pacientes con bacteriemia asociada a catéter, el porcentaje de complicaciones asciende casi al 15%, siendo la mayoría de ellas de origen infeccioso, fundamentalmente secundarias al tratamiento intravenoso de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

No existe información en la literatura en este sentido. Por este motivo, definimos un tiempo (ver material y métodos) denominado “exceso de tiempo de tratamiento intravenoso” diseñado para explorar la prolongación del ingreso

hospitalario para la administración de un tratamiento intravenoso que podría ser evitado si existiese una formulación antimicrobiana oral con un perfil de seguridad y de indicaciones adecuado para el tratamiento de la bacteriemia asociada a catéter. Como se refleja en la Tabla 34, referida a la bacteriemia asociada a catéter, este tiempo es de 11 días, no habiendo diferencias entre SAOR y SAOS.

Una vez estabilizado el paciente, se podría plantear la secuenciación del tratamiento de parenteral a oral, de esta manera evitaríamos once días de ingreso (exceso de tratamiento intravenoso) y la aparición de complicaciones médicas en el 15% de los pacientes con bacteriemia asociada a catéter.

4. Impacto económico de la bacteriemia por *S. aureus*.

A continuación vamos a analizar el coste derivado del ingreso hospitalario en los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

Aunque escasa, existe información sobre el incremento del coste de la estancia hospitalaria en aquellos pacientes que presentan una bacteriemia por *S. aureus*. Sin embargo es mínima la información existente sobre el exceso de días que el paciente debe permanecer en el hospital una vez diagnosticada la bacteriemia. Hasta el momento hemos visto las consecuencias en cuanto a complicaciones médicas y el incremento de mortalidad derivada. En este apartado estudiaremos el coste sanitario que ello conlleva, fundamentalmente en el grupo de bacteriemia asociada a catéter, al ser un grupo de pacientes más homogéneo.

Los pacientes incluidos en este estudio (**cohorte global**) son muy complejos desde el punto de vista médico y quirúrgico, lo que condiciona elevada morbilidad y mortalidad. Este hecho se demuestra con dos factores. Por una parte el índice de complejidad diagnóstica de estos pacientes asciende a 4,84 puntos, muy superior al 1,8 que presentó, de media, el Hospital 12 de Octubre en el año 2005. Por otra parte, la estancia media ponderada de todos los pacientes hospitalizados en el año 2005 con GRD similares a los de los pacientes del estudio (pero que no tuvieron bacteriemia por *S. aureus*) fue de 17,28 días, muy superior a la media del hospital, que se situó en 7,5 días.

La estancia media de la **cohorte global** de pacientes con bacteriemia por *S. aureus* fue de 40,93 días, con un incremento de la estancia hospitalaria de 21,1 días respecto a la estancia media ponderada de cada GRD y con un exceso de ingreso hospitalario atribuible directamente a la bacteriemia por *S. aureus* de 10,47 días (ver Tabla 33), lo que supone un coste medio del ingreso de 11.865 €, con un exceso de coste de 6.116,9 € respecto a la media de los GRD y con un coste del exceso de ingreso hospitalario debido a la bacteriemia por *S. aureus* de 3.025 €.

La estancia hospitalaria en los pacientes con **bacteriemia asociada a catéter** fue de 42 días. De media, el ingreso hospitalario se prolongó 10,5 días debido a la bacteriemia asociada a catéter. Si se hubiese secuenciado el tratamiento de intravenoso a oral en el momento en que el paciente estuviese estable, se podrían haber evitado hasta 11 días de tratamiento parenteral. Por tanto, el exceso de coste es muy similar al observado en el global de la cohorte. Sin embargo, si profundizamos en el análisis y dividimos la bacteriemia asociada a catéter en no complicada y complicada vemos que esta diferencia de tiempos se hace muy notable, con el incremento de costes consecuente. Así, el ingreso se prolonga 9 días y el exceso de ingreso debido a la bacteriemia se incrementa casi 13 días en la bacteriemia complicada frente a la no complicada. El tiempo desde el hemocultivo positivo hasta la secuenciación del tratamiento a vía oral también se prolonga 8 días en la bacteriemia asociada a catéter complicada, lo que da una idea de la mayor gravedad de estos pacientes.

Estas diferencias son mucho más notables en el grupo de pacientes con bacteriemia asociada a catéter por SAOR comparados con los que padecen una bacteriemia por SAOS (ver Tabla 35 y Tabla 36), con una diferencia en el tiempo medio de ingreso de 18 días y una diferencia en el exceso de tiempo de ingreso hospitalario de 4 días, similar al tiempo hasta la estabilización del paciente (tiempo de terapia secuencial a vía oral) (Tabla 37).

5. Complicaciones tardías de la bacteriemia por *S. aureus*.

Desgraciadamente, debido a la ausencia de suficientes datos clínicos sólo se ha podido seguir el 71,4% de la cohorte global. El seguimiento medio ha sido mayor de un año, con una mediana de 236 días, mayor que el que presentan la mayoría de los trabajos que se centran en las complicaciones tardías. De éstos, la mayoría han tenido complicaciones no infecciosas (58 casos), seguido de los que no han tenido ninguna complicación (54 pacientes). Destaca que el 20,25% de los pacientes seguidos han tenido complicaciones infecciosas por *S. aureus*, porcentaje más elevado que el publicado por diferentes autores que lo sitúan ente el 5 y el 17% (44, 45, 66, 144, 146, 167, 179, 183, 219).

Un 28% de los pacientes con infección tardía por *S. aureus* fallecen de causas relacionadas con la infección, lo que supone un 5,7% del total de los pacientes seguidos.

Once de los 32 pacientes con infección tardía por *S. aureus* presentan más de una recurrencia durante el seguimiento. Más de un tercio de los pacientes seguidos con infección tardía presentan alguna forma de afectación osteoarticular (tanto recurrencia como reinfección), siendo tanto en global como en la forma de enfermedad metastásica osteoarticular tardía (9 pacientes) la forma más frecuente de afectación tardía, por delante de la endocarditis (6 pacientes). Un 11,6% de los episodios de infección tardía por *S. aureus* se presentan como bacteriemia sin foco (con elevada mortalidad ya que fallecen el 60% de este subgrupo).

5.1. Infección metastásica osteoarticular tardía.

Otro de los aspectos más destacados de este estudio es el que hace referencia a la infección osteoarticular metastásica tardía ya que en nuestro conocimiento no existen publicaciones destinadas al análisis de esta entidad.

Definimos infección osteoarticular tardía como aquella forma de reinfección osteoarticular tardía por *Staphylococcus aureus* en una localización diferente a la de la bacteriemia inicial.

Dos hechos son fundamentales en este apartado, por un lado, es la forma de afectación tardía más frecuente de la cohorte y por otra parte existen una serie de factores de riesgo que identificados pueden ayudar al clínico a seleccionar aquel grupo de pacientes con mayor riesgo a largo plazo.

La forma más frecuente ha sido la afectación articular en forma de artritis (el 83% de ellas sobre prótesis articular previa), seguida de espondilitis y de osteomielitis. La media hasta la infección osteoarticular metastásica es de casi 6 meses y la tasa de mortalidad es del 22%, superada por la endocarditis (33%) y la bacteriemia primaria sin foco (60%).

En este subgrupo de pacientes destaca la presencia de un porcentaje muy elevado de artrosis, de osteoporosis, de prótesis articular previa y de material de osteosíntesis. El estudio dos a dos mediante regresión logística mantuvo la significación estadística de cada una de ellas por separado en el análisis univariante. Esta aproximación se realizó para descartar que alguna de las variables fuera confusora de las demás en el análisis del riesgo. De esta manera se comprobó que la presencia de artrosis y de prótesis articular no eran variables confusoras en el estudio univariante. Otro de los factores de riesgo señalados fue el uso previo de corticoides, que se mostró como factor de riesgo en el análisis univariante. La escasa presencia de otros antecedentes reumatológicos no permitió sacar conclusiones de ninguna de estas variables, aunque hayan sido señalados como factores de riesgo en otros estudios como sucede con la artritis reumatoide y con el uso de inmunosupresores en los casos de artritis (213). Los factores que hemos señalados han sido también identificados por otros autores como sucede con Fowler, para el que la presencia de cualquier material protésico eleva en 18 veces el riesgo de recidiva tardía de la infección (177). La infección por cepas de *S. aureus* resistentes a la oxacilina no se asoció a un mayor riesgo de infección osteoarticular tardía.

Sin embargo el punto más interesante en el análisis de los factores de riesgo es el que hace referencia al **tratamiento antibiótico** durante la bacteriemia previa.

El aspecto más importante en el **tratamiento** es la **precocidad** en la instauración del mismo durante la bacteriemia inicial ya que hemos observado que un retraso en el comienzo del mismo más allá de 48 horas multiplica el riesgo de reinfección osteoarticular tardía en casi 5 veces. A tenor de estos datos, parece fundamental establecer durante el ingreso un tratamiento inmediato, sobre todo en aquellos pacientes con factores de riesgo osteoarticular como los señalados en el análisis univariante. Sin embargo, en la práctica clínica, el margen de 48 horas parece escaso, ya que la identificación del microorganismo así como su sensibilidad suelen darse más allá de ese margen de tiempo. Por tanto, una buena práctica clínica obligaría a pautar un antibiótico con cobertura frente a *S. aureus* nada más conocer que en los hemocultivos se aísla un coco gram-positivo. Consideramos fundamental, por tanto, la realización de un estudio prospectivo en el que este tiempo pueda afinarse más (señalando las horas desde la extracción del hemocultivo hasta el inicio del tratamiento) para establecer un punto de corte más preciso. La importancia de la precocidad del tratamiento no se señala habitualmente como factor de riesgo de complicaciones tardías.

El otro aspecto fundamental del **tratamiento** es el que hace referencia a la **duración** del mismo. Como hemos visto anteriormente, se clasificó la duración del tratamiento en adecuada, aceptable y subóptimo. Se consideró adecuado un tratamiento de 14 días para la bacteriemia no complicada y de 28 días para la complicada. La aparición de infección osteoarticular metastásica tardía no se relaciona con la duración del tratamiento de elección de la bacteriemia por SAOS. En los casos debidos a SAOS, ésta debería ser la forma más correcta de valorar la duración del tratamiento, pero ya hemos visto que el porcentaje de duración del tratamiento de elección adecuado es escaso (al sumar en el conjunto del tratamiento total los días de tratamiento eficaz y los de elección) por lo que esta variable debe ser tomada con cautela. Por tanto, parece más real a la práctica clínica considerar la duración total del tratamiento.

Si tenemos en cuenta esta segunda forma de analizar la duración del tratamiento vemos que, aunque no significativas, las diferencias porcentuales son marcadas (ver Tabla 41) y más próximas a las referidas en la literatura que señalan que una duración subóptima del tratamiento se asocia a mayor riesgo de recivida tardía (44, 45, 131), aunque estos estudios no se centran sólo en la infección tardía osteoarticular, por lo que también en este aspecto este estudio puede resultar de interés.

Por tanto consideramos que estos datos, referidos a la que en nuestra experiencia es la complicación tardía más frecuente, nos deben hacer reflexionar sobre la forma en la que tratamos la bacteriemia por *S. aureus*. Queda claro que la demora más allá de 48 horas en el inicio del tratamiento antibiótico en la bacteriemia multiplica el riesgo de padecer una infección osteoarticular metastásica tardía en casi cinco veces. Por otra parte, aún sin alcanzar significación estadística, una duración inadecuada del tratamiento presenta una clara tendencia a asociarse con la infección osteoarticular metastásica tardía. Estos dos aspectos son fundamentales ya que se demuestra que la excelencia en el tratamiento antibiótico de la bacteriemia por *S. aureus* es fundamental para prevenir la infección osteoarticular metastásica tardía, ya que sobre el resto de factores de riesgo del estudio univariante no se puede actuar.

El resto de variables sobre el tratamiento antibiótico de la bacteriemia inicial no mostraron hallazgos de interés. Por una parte, sólo un paciente recibió una dosis insuficiente de antibiótico por lo que no se pudieron sacar conclusiones, aunque en un estudio realizado con cloxacilina se señala que una dosis menor de 4 gramos al día se asocia con mayor probabilidad de recurrencia en general (195). Por otra parte, todos los pacientes con bacteriemia por SAOS durante el ingreso hospitalario fueron tratados con Cloxacilina por lo que no permitió, en el grupo de reinfección tardía por SAOS, comparar los tratados con Vancomicina frente a los tratados con Cloxacilina.

De entre el resto de factores de riesgo destaca la presencia de osteoporosis como factor predictor más potente de infección osteoarticular metastásica tardía

(Odds ratio de 17), seguido de la artrosis que multiplica en 12 veces el riesgo, la presencia de prótesis articular previa que multiplica el riesgo en 10 veces y la presencia de material de osteosíntesis que multiplica el riesgo en 7,7 veces. La utilización de glucocorticoides también multiplica el riesgo de infección osteoarticular metastásica tardía en casi 5 veces. La falta de potencia del estudio no ha señalado que una duración subóptima del tratamiento total se asocie con mayor riesgo de complicación osteoarticular tardía (OR de 1,26; IC del 95% de 0,32 a 4,91). Por este motivo, nos parece de sumo interés la realización de un estudio prospectivo que permita definir mejor la importancia de la precocidad de la instauración del tratamiento antibiótico, aquí ya señalada.

6. Limitaciones del estudio.

La realización de estudios retrospectivos siempre conlleva una serie de limitaciones que deben ser subsanadas con la realización de estudios de diseño prospectivo de aquellos hallazgos más relevantes.

Un aspecto importante durante el episodio de la bacteriemia es que no se extrajeron hemocultivos seriados a todos los pacientes de la muestra. Este aspecto queda reflejado en el hecho de que a pesar de que la duración media de la fiebre es de 4 días a la mayoría de pacientes sólo se le extrajeron hemocultivos en una ocasión. Ésto podría restar valor predictivo a la positividad de los hemocultivos obtenidos a las 48 horas ya que el número de hemocultivos positivos podría ser mayor por lo que el porcentaje de complicaciones sería menor, al no variar el número absoluto de éstas. Además, el número de pacientes con hemocultivos de control a la semana es muy escaso. Si excluimos a los 9 pacientes que fallecen antes de la obtención de los hemocultivos de control a la semana, sólo se extraen al 58% de la muestra; si bien este dato debe relativizarse asumiendo que el clínico se plantea sacar hemocultivos de control si el paciente persiste con datos de infección sistémica no controlada. De todas maneras, a tenor del valor predictivo de los hemocultivos obtenidos a las 48 horas del inicial, todos los pacientes con hemocultivo positivo pasadas 24 horas del inicial tendrían que tener un hemocultivo de control a la semana.

Un aspecto importante del seguimiento ha sido la dificultad para el mismo, como refleja que sólo se tienen datos del 71,4% de los pacientes dados de alta del hospital. Este hecho, sin duda, puede limitar algunas conclusiones del seguimiento y de la infección tardía por *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, creemos que el porcentaje de complicaciones y de fallecimientos, si se hubiesen tenido los datos de todos los pacientes, sería más alto, ya que gran parte de los pacientes no seguidos han sido llamados por teléfono y el número de abonado había sido dado de baja, por lo que razonablemente parte de ellos habrían podido fallecer. Por tanto, esta limitación es relativa ya que los resultados que hemos mostrados son conservadores, asumiendo que parte de los pacientes perdidos en el seguimiento han fallecido, por lo que, previsiblemente, los porcentajes de mortalidad han debido ser más altos que los que nosotros hemos mostrado.

Otra limitación en el seguimiento es la ausencia de estudios microbiológicos que permitiesen asegurar que la infección tardía fue debida al mismo *S. aureus* que originó la bacteriemia primaria. Este análisis, sin embargo, sí que se dispuso en el estudio de la infección metastásica osteoarticular tardía, objetivo fundamental del seguimiento, concluyendo que las cepas aisladas fueron las mismas que originaron la bacteriemia primaria durante el ingreso.

Finalmente, la escasez de casos de infección osteoarticular metastásica tardía no han permitido que variables como las que explora la duración adecuada del tratamiento durante la bacteriemia inicial hayan tenido significación y por tanto hayan podido ser consideradas como factores de riesgo en el estudio univariante.

Por tanto, el estudio presentado ha permitido sacar conclusiones sobre la importancia de la prolongación de la estancia hospitalaria para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*. Como hemos visto, la bacteriemia por *S. aureus* puede complicar el ingreso de un paciente generando una serie de muertes en sí misma, así como una serie de complicaciones derivadas del ingreso de la misma, con el consiguiente coste económico. Por otra parte, este estudio nos permite constatar la importancia del tratamiento adecuado de la bacteriemia por *S. aureus*. Sin

embargo, creemos necesario un estudio prospectivo diseñado para estudiar la importancia de la precocidad de la instauración de un tratamiento adecuado y de la duración adecuada del mismo. De esta manera, podremos asegurar, de manera más robusta, la importancia del tratamiento en la mortalidad intrahospitalaria y en la aparición de complicaciones a largo plazo.

IX. Conclusiones.

1. La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* de cualquier origen produce una mortalidad directamente atribuible del 12%. Cuando la bacteriemia está asociada a infección de un catéter venoso la mortalidad es del 7,2%. Aunque la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* oxacilin resistente produjo una aparente mayor mortalidad que la bacteriemia por *S. aureus* oxacilin sensible, esta diferencia no fue significativa.

2. Cuando la bacteriemia por *S. aureus* persiste a pesar del tratamiento, el paciente tiene más riesgo de sufrir sepsis severa, de desarrollar complicaciones y de fallecer.

3. Durante el ingreso, uno de cada cuatro pacientes con bacteriemia asociada a catéter desarrolla una bacteriemia complicada. La complicación más frecuente es la tromboflebitis séptica, seguida de la endocarditis izquierda.

4. La persistencia de la fiebre a pesar del tratamiento en pacientes con bacteriemia asociada a catéter no es un buen factor indicador del desarrollo posterior de complicaciones. Para descartar la existencia de estas complicaciones (tromboflebitis séptica, endocarditis) debería realizarse un doppler venoso y un ecocardiograma transtorácico en estos pacientes.

5. En los pacientes que desarrollan bacteriemia por *Staphylococcus aureus* asociada a un catéter venoso la estancia hospitalaria se alarga una media de 10,5 días. Durante este tiempo, un 13,6% de los pacientes presenta algún tipo de complicación médica, que contribuye, de forma independiente, a la mortalidad de estos pacientes.

6. La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* implica un importante gasto económico debido a la prolongación de la estancia hospitalaria (6.088 euros por paciente). La administración de un tratamiento intravenoso para la bacteriemia supone un coste de 3.035 euros que podría reducirse con una adecuada secuenciación a tratamiento oral.

7. La infección osteoarticular metastásica es la complicación tardía más frecuente. Los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones osteoarticulares son aquellos con artrosis, osteoporosis, prótesis

articulares, tratamiento con corticoides o en los que se retrasó el inicio adecuado del tratamiento antibiótico.

X. Comunicaciones en relación con la tesis.

47 th. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, 17 al 20 de Septiembre de 2007. A. Lalueza, R. Sanjuán, P. Ferrando, M. Lizasoain, F. López-Medrano, C. Díaz-Pedroche, S. Fiorante, F. Sanz, J.M. Aguado. Risk factors for long-term osteoarticular infection after *Staphylococcus aureus* bacteremia.

XI. Bibliografía.

1. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16(3):128-40.
2. Jasny BR, Bloom FE. It's not rocket science--but it can save lives. *Science* 1998;280(5369):1507.
3. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91(3B):86S-89S.
4. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39(3):309-17.
5. Vaqué J, Roselló J. Proyecto EPINE. En: <http://www.mpsp.org/mpsp/epine>; 2005.
6. Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980;68(3):332-43.
7. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-54.
8. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29(7):1303-10.
9. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(2):165-72.
10. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 1998;351(9106):893-8.
11. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995;155(11):1177-84.
12. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, De Waele JJ, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2005;41(11):1591-8.
13. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Jama* 2001;286(6):700-7.
14. Yebernes JC, Capdevila JA. [Intravascular catheter-related infection]. *Med Clin (Barc)* 2002;119(13):500-7.
15. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control* 2000;28(6):429-48.
16. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999;27(5):887-92.
17. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama* 1994;271(20):1598-601.
18. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):976-81.
19. Richet H, Hubert B, Nitemberg G, Andremont A, Buu-Hoi A, Ourbak P, et al. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol* 1990;28(11):2520-5.
20. Lai KK. Safety of prolonging peripheral cannula and i.v. tubing use from 72 hours to 96 hours. *Am J Infect Control* 1998;26(1):66-70.

21. Sheth NK, Franson TR, Rose HD, Buckmire FL, Cooper JA, Sohnle PG. Colonization of bacteria on polyvinyl chloride and Teflon intravascular catheters in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1983;18(5):1061-3.
22. Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991;114(10):845-54.
23. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med* 1991;91(3B):197S-205S.
24. Abrahm JL, Mullen JL. A prospective study of prolonged central venous access in leukemia. *Jama* 1982;248(21):2868-73.
25. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Brown AE, Kiehn TE, et al. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1993;119(12):1168-74.
26. Ross MN, Haase GM, Poole MA, Burrington JD, Odom LF. Comparison of totally implanted reservoirs with external catheters as venous access devices in pediatric oncologic patients. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167(2):141-4.
27. Raad, II, Hohn DC, Gilbreath BJ, Suleiman N, Hill LA, Bruso PA, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15(4 Pt 1):231-8.
28. Maki DG. Yes, Virginia, aseptic technique is very important: maximal barrier precautions during insertion reduce the risk of central venous catheter-related bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15(4 Pt 1):227-30.
29. Raad I, Darouiche R, Dupuis J, Abi-Said D, Gabrielli A, Hachem R, et al. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. The Texas Medical Center Catheter Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127(4):267-74.
30. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;127(4):257-66.
31. Darouiche RO, Raad, II, Heard SO, Thornby JL, Wenker OC, Gabrielli A, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(1):1-8.
32. Veenstra DL, Saint S, Saha S, Lumley T, Sullivan SD. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *Jama* 1999;281(3):261-7.
33. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991;338(8763):339-43.
34. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296(23):1305-9.
35. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med* 1987;147(5):873-7.
36. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, Gasser I, Almirante B, Pahissa A, et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(5):403-7.
37. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354(9184):1071-7.

38. Raad II, Hanna HA. Intravascular Catheter-Related Infections: New Horizons and Recent Advances. *Arch Intern Med* 2002;162(8):871-878.
39. León C, Ariza J. Guidelines for the treatment of short-term intravascular catheter-related infections in adults; SEIMC-SEMICYUC Consensus Conference. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(2):92-101.
40. Pigrau C, Rodriguez D, Planes AM, Almirante B, Larrosa N, Ribera E, et al. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(12):713-9.
41. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad, II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32(9):1249-72.
42. Rosen AB, Fowler VG, Jr., Corey GR, Downs SM, Biddle AK, Li J, et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ann Intern Med* 1999;130(10):810-20.
43. Fowler VG, Jr., Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):1072-8.
44. Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A, Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia. Minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. *Arch Intern Med* 1995;155(11):1161-1166.
45. Raad, II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;14(1):75-82.
46. Sherertz RJ. Update on vascular catheter infections. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(4):303-7.
47. Vaudaux P, Kelley WL, Lew DP. *Staphylococcus aureus* small colony variants: difficult to diagnose and difficult to treat. *Clin Infect Dis* 2006;43(8):968-70.
48. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. *Staphylococcus aureus* small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis* 2006;43(8):961-7.
49. Casewell MW, Hill RL. The carrier state: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1986;18 Suppl A:1-12.
50. Vaudaux P, Pittet D, Haeberli A, Lerch PG, Morgenthaler JJ, Proctor RA, et al. Fibronectin is more active than fibrin or fibrinogen in promoting *Staphylococcus aureus* adherence to inserted intravascular catheters. *J Infect Dis* 1993;167(3):633-41.
51. Vesga O, Groeschel MC, Otten MF, Brar DW, Vann JM, Proctor RA. *Staphylococcus aureus* small colony variants are induced by the endothelial cell intracellular milieu. *J Infect Dis* 1996;173(3):739-42.
52. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339(8):520-32.
53. Verdrengh M, Tarkowski A. Role of neutrophils in experimental septicemia and septic arthritis induced by *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 1997;65(7):2517-21.
54. Yao L, Bengualid V, Lowy FD, Gibbons JJ, Hatcher VB, Berman JW. Internalization of *Staphylococcus aureus* by endothelial cells induces cytokine gene expression. *Infect Immun* 1995;63(5):1835-9.
55. Domínguez MA, Rodríguez J. Infecciones por estafilococos. In: Moreno S, editor. *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 253-262.
56. Genestier AL, Michallet MC, Prevost G, Bellot G, Chalabreysse L, Peyrol S, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and

- induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J Clin Invest* 2005;115(11):3117-27.
57. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1128-32.
 58. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002;35(7):819-24.
 59. Voyich JM, Otto M, Mathema B, Braughton KR, Whitney AR, Welty D, et al. Is Panton-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis* 2006;194(12):1761-70.
 60. Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimoto K, Tiensasitorn C, et al. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(5):1323-36.
 61. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chongtrakool P, Boyle-Vavra S, et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(4):1147-52.
 62. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Jama* 2003;290(22):2976-84.
 63. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(1):135-6.
 64. Fridkin SK. Vancomycin-intermediate and -resistant *Staphylococcus aureus*: what the infectious disease specialist needs to know. *Clin Infect Dis* 2001;32(1):108-15.
 65. Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, Davies HD. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* 2003;187(9):1452-9.
 66. Kreisel K, Boyd K, Langenberg P, Roghmann MC. Risk factors for recurrence in patients with *Staphylococcus aureus* infections complicated by bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55(3):179-84.
 67. Steinberg JP, Clark CC, Hackman BO. Nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremias from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance. *Clin Infect Dis* 1996;23(2):255-9.
 68. Frimodt-Moller N, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark from 1957 to 1990. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(3):297-305.
 69. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1994;19(6):1123-8.
 70. Wenzel RP, Perl TM. The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of postoperative wound infection. *J Hosp Infect* 1995;31(1):13-24.
 71. Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986;315(2):91-6.
 72. Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP, Vandenbroucke-Grauls CM, Maat AW, Wagenvoort JH, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J Infect Dis* 1995;171(1):216-9.

73. Musher DM, Lamm N, Darouiche RO, Young EJ, Hamill RJ, Landon GC. The current spectrum of *Staphylococcus aureus* infection in a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)* 1994;73(4):186-208.
74. Lark RL, Saint S, Chenoweth C, Zemencuk JK, Lipsky BA, Plorde JJ. Four-year prospective evaluation of community-acquired bacteremia: epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;41(1-2):15-22.
75. Lautenschlager S, Herzog C, Zimmerli W. Course and outcome of bacteremia due to *Staphylococcus aureus*: evaluation of different clinical case definitions. *Clin Infect Dis* 1993;16(4):567-73.
76. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE, Jr., Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(5):322-32.
77. Bayer AS, Lam K, Ginzton L, Norman DC, Chiu CY, Ward JL. *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clinical, serologic, and echocardiographic findings in patients with and without endocarditis. *Arch Intern Med* 1987;147(3):457-62.
78. Archer GL, Niemeyer DM, Thanassi JA, Pucci MJ. Dissemination among staphylococci of DNA sequences associated with methicillin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(3):447-54.
79. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993;6(4):428-42.
80. Parililio AL, Culver DH, Gaynes RP, Banerjee S, Henderson TS, Tolson JS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13(10):582-6.
81. Moreno F, Crisp C, Jorgensen JH, Patterson JE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community organism. *Clin Infect Dis* 1995;21(5):1308-12.
82. Calfee DP, Durbin LJ, Germanson TP, Toney DM, Smith EB, Farr BM. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among household contacts of individuals with nosocomially acquired MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(6):422-6.
83. Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, Halvosa SJ, Wang YF, King MD, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis* 2006;42(5):647-56.
84. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(1):50-5.
85. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006;5:2.
86. From the Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*--Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *Jama* 1999;282(12):1123-5.
87. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *Jama* 1998;279(8):593-8.
88. Sattler CA, Mason EO, Jr., Kaplan SL. Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(10):910-7.

89. Frazee BW, Lynn J, Charlebois ED, Lambert L, Lowery D, Perdreau-Remington F. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. *Ann Emerg Med* 2005;45(3):311-20.
90. King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med* 2006;144(5):309-17.
91. Miller LG, Perdreau-Remington F, Bayer AS, Diep B, Tan N, Bharadwa K, et al. Clinical and epidemiologic characteristics cannot distinguish community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection from methicillin-susceptible *S. aureus* infection: a prospective investigation. *Clin Infect Dis* 2007;44(4):471-82.
92. Miller LG, Quan C, Shay A, Mostafaie K, Bharadwa K, Tan N, et al. A prospective investigation of outcomes after hospital discharge for endemic, community-acquired methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* skin infection. *Clin Infect Dis* 2007;44(4):483-92.
93. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004;39(6):776-82.
94. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003;36(2):131-9.
95. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, McQuillan G, McAllister SK, Fosheim G, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. *J Infect Dis* 2006;193(2):172-9.
96. Coello R, Jimenez J, Garcia M, Arroyo P, Minguez D, Fernandez C, et al. Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an outbreak affecting 990 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(1):74-81.
97. Boyce JM, Havill NL, Maria B. Frequency and possible infection control implications of gastrointestinal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005;43(12):5992-5.
98. Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Detection, epidemiology, and control measures. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3(4):901-13.
99. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrell BJ, McDougal LK, Tenover FC, et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis* 2005;41(2):159-66.
100. Mathews WC, Caperna JC, Barber RE, Torriani FJ, Miller LG, May S, et al. Incidence of and risk factors for clinically significant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a cohort of HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(2):155-60.
101. Cookson B, Peters B, Webster M, Phillips I, Rahman M, Noble W. Staff carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1989;27(7):1471-6.
102. Reboli AC, John JF, Jr., Platt CG, Cantey JR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak at a Veterans' Affairs Medical Center: importance of carriage of the organism by hospital personnel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11(6):291-6.
103. Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections--Los Angeles County, California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(5):88.
104. Wootton SH, Arnold K, Hill HA, McAllister S, Ray M, Kellum M, et al. Intervention to reduce the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin

- infections in a correctional facility in Georgia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(5):402-7.
105. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005;40(1):100-7.
 106. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perlroth J, Bayer AS, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005;352(14):1445-53.
 107. Chapman AL, Greig JM, Innes JA. MRSA in the community. *N Engl J Med* 2005;353(5):530-2; author reply 530-2.
 108. Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003;37(11):1453-60.
 109. Hurley JC. Comparison of mortality associated with methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: an ecological analysis. *Clin Infect Dis* 2003;37(6):866-8; author reply 868-9.
 110. Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann MC. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(3):273-9.
 111. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):53-9.
 112. Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picazo JJ. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995;21(6):1417-23.
 113. Conterno LO, Wey SB, Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19(1):32-7.
 114. Hershov RC, Khayr WF, Smith NL. A comparison of clinical virulence of nosocomially acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infections in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13(10):587-93.
 115. Pujol M, Pena C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA, et al. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med* 1996;100(5):509-16.
 116. Mylotte JM, Aeschlimann JR, Rotella DL. *Staphylococcus aureus* bacteremia: factors predicting hospital mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17(3):165-8.
 117. Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of Methicillin Resistance on the Outcome of Patients With Bacteremia Caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 1998;158(2):182-189.
 118. Roghmann MC. Predicting methicillin resistance and the effect of inadequate empiric therapy on survival in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2000;160(7):1001-4.
 119. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003;36(11):1418-23.
 120. Fichtenbaum CJ, Dunagan WC, Powderly WG. Bacteremia in hospitalized patients infected with the human immunodeficiency virus: a case-control study of risk factors and outcome. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8(1):51-7.

121. Tumbarello M, de Gaetano Donati K, Tacconelli E, Citton R, Spanu T, Leone F, et al. Risk factors and predictors of mortality of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(3):375-82.
122. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Predictors and outcome of early-versus late-onset major bacterial infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus (FK506) as primary immunosuppression. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16(11):821-6.
123. Singh N, Gayowski T, Wagener M, Yu VL. Infectious complications in liver transplant recipients on tacrolimus. Prospective analysis of 88 consecutive liver transplants. *Transplantation* 1994;58(7):774-8.
124. Singh N, Paterson DL, Chang FY, Gayowski T, Squier C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2000;30(2):322-7.
125. Torre-Cisneros J, Herrero C, Canas E, Reguera JM, De La Mata M, Gomez-Bravo MA. High mortality related with *Staphylococcus aureus* bacteremia after liver transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(5):385-8.
126. Johnston L, Chui L, Chang N, Macdonald S, McKenzie M, Kennedy W, et al. Cross-Canada spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* via transplant organs. *Clin Infect Dis* 1999;29(4):819-23.
127. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Granena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(4):291-6.
128. Ghanem GA, Boktour M, Warneke C, Pham-Williams T, Kassis C, Bahna P, et al. Catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(1):54-60.
129. Gonzalez-Barca E, Carratala J, Mykietiuik A, Fernandez-Sevilla A, Gudiol F. Predisposing factors and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in neutropenic patients with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(2):117-9.
130. Gopal AK, Fowler VG, Jr., Shah M, Gesty-Palmer D, Marr KA, McClelland RS, et al. Prospective analysis of *Staphylococcus aureus* bacteremia in nonneutropenic adults with malignancy. *J Clin Oncol* 2000;18(5):1110-5.
131. Raad I, Narro J, Khan A, Tarrand J, Vartivarian S, Bodey GP. Serious complications of vascular catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(8):675-82.
132. Kim SH, Kang CI, Kim HB, Youn SS, Oh MD, Kim EC, et al. Outcomes of Hickman catheter salvage in febrile neutropenic cancer patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(12):897-904.
133. D'Agata EM, Mount DB, Thayer V, Schaffner W. Hospital-acquired infections among chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6):1083-8.
134. Kessler M, Hoen B, Mayeux D, Hestin D, Fontenaille C. Bacteremia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron* 1993;64(1):95-100.
135. Jean G, Charra B, Chazot C, Vanel T, Terrat JC, Hurot JM, et al. Risk factor analysis for long-term tunneled dialysis catheter-related bacteremias. *Nephron* 2002;91(3):399-405.
136. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(5):869-76.
137. Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, Corey GR, Schwab SJ, Kirkland KB. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 1997;127(4):275-80.
138. Minnaganti VR, Cunha BA. Infections associated with uremia and dialysis. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(2):385-406, viii.

139. Spies C, Madison JR, Schatz IJ. Infective endocarditis in patients with end-stage renal disease: clinical presentation and outcome. *Arch Intern Med* 2004;164(1):71-5.
140. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK, Jr., Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007;44(2):190-6.
141. Marr KA, Kong L, Fowler VG, Gopal A, Sexton DJ, Conlon PJ, et al. Incidence and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54(5):1684-9.
142. Engemann JJ, Friedman JY, Reed SD, Griffiths RI, Szczech LA, Kaye KS, et al. Clinical outcomes and costs due to *Staphylococcus aureus* bacteremia among patients receiving long-term hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(6):534-9.
143. LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(12):4665-72.
144. Chang FY, Peacock JE, Jr., Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(5):333-9.
145. Fortun J, Navas E, Martinez-Beltran J, Perez-Molina J, Martin-Davila P, Guerrero A, et al. Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 2001;33(1):120-5.
146. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. *Staphylococcus aureus* endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. *Medicine (Baltimore)* 1983;62(3):170-7.
147. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992;117(7):560-6.
148. Moreillon P, Que YA, Glauser MP. *Staphylococcus aureus* (including *Staphylococcal Toxic Shock*). In: Dolin R, editor. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6 ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 2321-51.
149. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997;10(3):505-20.
150. Chiang FY, Climo M. *Staphylococcus aureus* Carriage and Health Care-acquired Infection. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4(6):498-504.
151. Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, et al. Risk factors for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1999;159(13):1437-44.
152. Harrison LM, Morris JA, Telford DR, Brown SM, Jones K. The nasopharyngeal bacterial flora in infancy: effects of age, gender, season, viral upper respiratory tract infection and sleeping position. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;25(1-2):19-28.
153. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, van Belkum A, Voss A, Kluytmans JA, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004;364(9435):703-5.
154. Giacometti A, Cirioni O, Schimizzi AM, Del Prete MS, Barchiesi F, D'Errico MM, et al. Epidemiology and microbiology of surgical wound infections. *J Clin Microbiol* 2000;38(2):918-22.
155. Lynch JP, 3rd. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001;119(2 Suppl):373S-384S.

156. Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45(4):279-85.
157. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 1):645-51.
158. Sethi S. Bacterial pneumonia. Managing a deadly complication of influenza in older adults with comorbid disease. *Geriatrics* 2002;57(3):56-61.
159. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363(9403):139-49.
160. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 1994;154(1):26-34.
161. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993;119(8):771-8.
162. Sandre RM, Shafran SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis* 1996;22(2):276-86.
163. Sanabria TJ, Alpert JS, Goldberg R, Pape LA, Cheeseman SH. Increasing frequency of staphylococcal infective endocarditis. Experience at a university hospital, 1981 through 1988. *Arch Intern Med* 1990;150(6):1305-9.
164. Fernandez-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, de Gorgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 1995;20(1):16-23.
165. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, Lisowski J, Demarais P, Weinstein RA. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1996;22(1):40-5.
166. Fatkenheuer G, Preuss M, Salzberger B, Schmeisser N, Cornely OA, Wisplinghoff H, et al. Long-term outcome and quality of care of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(3):157-62.
167. Jernigan JA, Farr BM. Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119(4):304-11.
168. Libman H, Arbeit RD. Complications associated with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1984;144(3):541-5.
169. Espersen F, Frimodt-Moller N. *Staphylococcus aureus* endocarditis. A review of 119 cases. *Arch Intern Med* 1986;146(6):1118-21.
170. Yzerman EP, Boelens HA, Tjhie JH, Kluytmans JA, Mouton JW, Verbrugh HA. Delta APACHE II for predicting course and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia and its relation to host defense. *J Infect Dis* 1996;173(4):914-9.
171. Fowler VG, Jr., Justice A, Moore C, Benjamin DK, Jr., Woods CW, Campbell S, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):695-703.
172. Ringberg H, Thoren A, Lilja B. Metastatic complications of *Staphylococcus aureus* septicemia. To seek is to find. *Infection* 2000;28(3):132-6.
173. Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakih MG, Johnson LB. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(3):181-5.
174. Willcox PA, Rayner BL, Whitelaw DA. Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia in patients who do not abuse intravenous drugs. *Qjm* 1998;91(1):41-7.
175. Finkelstein R, Sobel JD, Nagler A, Merzbach D. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: comparison of nosocomial and community-acquired infection. *J Med* 1984;15(3):193-211.
176. Fowler VG, Jr., Sanders LL, Kong LK, McClelland RS, Gottlieb GS, Li J, et al. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: 59 prospectively identified cases with follow-up. *Clin Infect Dis* 1999;28(1):106-14.

177. Fowler VG, Jr., Kong LK, Corey GR, Gottlieb GS, McClelland RS, Sexton DJ, et al. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia: pulsed-field gel electrophoresis findings in 29 patients. *J Infect Dis* 1999;179(5):1157-61.
178. Dugdale DC, Ramsey PG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* 1990;89(2):137-41.
179. Hartstein AI, Mulligan ME, Morthland VH, Kwok RY. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 1992;30(3):670-4.
180. Jacobson MA, Gellermann H, Chambers H. *Staphylococcus aureus* bacteremia and recurrent staphylococcal infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome and AIDS-related complex. *Am J Med* 1988;85(2):172-6.
181. Decker CF, Tuazon CU. *Staphylococcus aureus* pericarditis in HIV-infected patients. *Chest* 1994;105(2):615-6.
182. Snyderman DR, Sullivan B, Gill M, Gould JA, Parkinson DR, Atkins MB. Nosocomial sepsis associated with interleukin-2. *Ann Intern Med* 1990;112(2):102-7.
183. Fowler VG, Jr., Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003;163(17):2066-72.
184. Khatib R, Riederer K, Saeed S, Johnson LB, Fakih MG, Sharma M, et al. Time to positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: possible correlation with the source and outcome of infection. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):594-8.
185. Soriano A, Martinez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martinez A, et al. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30(2):368-73.
186. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118(1):146-55.
187. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244(5):379-86.
188. Kollef MH, Ward S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W, et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 2000;28(10):3456-64.
189. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Kugler KC, Beach ML. Survey of blood stream infections attributable to gram-positive cocci: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and Latin America from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. SENTRY Participants Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33(4):283-97.
190. Lodise TP, McKinnon PS. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52(2):113-22.
191. Figueiredo LT, Ruiz-Junior E, Schirmbeck T. Infective endocarditis (IE) first diagnosed at autopsy: analysis of 31 cases in Ribeirao Preto, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43(4):213-6.
192. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. Bacteremic *Staphylococcus aureus* Spondylitis. *Arch Intern Med* 1998;158(5):509-517.
193. Danner RL, Hartman BJ. Update on spinal epidural abscess: 35 cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1987;9(2):265-74.
194. Mylotte JM, McDermott C, Spooner JA. Prospective study of 114 consecutive episodes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Rev Infect Dis* 1987;9(5):891-907.

195. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med* 2002;162(1):25-32.
196. Jensen AG. Importance of focus identification in the treatment of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Hosp Infect* 2002;52(1):29-36.
197. Nadji G, Remadi JP, Coviaux F, Mirode AA, Brahim A, Enriquez-Sarano M, et al. Comparison of clinical and morphological characteristics of *Staphylococcus aureus* endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart* 2005;91(7):932-7.
198. Le Cam B, Guivarch G, Boles JM, Garre M, Cartier F. Neurologic complications in a group of 86 bacterial endocarditis. *Eur Heart J* 1984;5 Suppl C:97-100.
199. Roder BL, Wandall DA, Espersen F, Frimodt-Moller N, Skinhoj P, Rosdahl VT. Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. *Am J Med* 1997;102(4):379-86.
200. El-Ahdab F, Benjamin DK, Jr., Wang A, Cabell CH, Chu VH, Stryjewski ME, et al. Risk of endocarditis among patients with prosthetic valves and *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med* 2005;118(3):225-9.
201. Fang G, Keys TF, Gentry LO, Harris AA, Rivera N, Getz K, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. A prospective, multicenter study. *Ann Intern Med* 1993;119(7 Pt 1):560-7.
202. Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, Corey GR, Sorrentino RA, Greenfield RA, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2001;104(9):1029-33.
203. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998;26(6):1302-9.
204. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992;13(4):446-52.
205. Verhagen DW, van der Meer JT, Hamming T, de Jong MD, Speelman P. Management of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a university hospital: a retrospective study. *Scand J Infect Dis* 2003;35(8):459-63.
206. Julander I. Unfavourable prognostic factors in *Staphylococcus aureus* septicemia and endocarditis. *Scand J Infect Dis* 1985;17(2):179-87.
207. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, et al. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis* 1997;24(5):914-9.
208. Yu VL, Fang GD, Keys TF, Harris AA, Gentry LO, Fuchs PC, et al. Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann Thorac Surg* 1994;58(4):1073-7.
209. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000;133(8):604-8.
210. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *Jama* 1998;279(19):1537-41.
211. Espersen F, Frimodt-Moller N, Thamdrup Rosdahl V, Skinhoj P, Bentzon MW. Changing pattern of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*: study of cases of bacteremia in Denmark, 1959-1988. *Rev Infect Dis* 1991;13(3):347-58.
212. Dubost JJ, Fis I, Denis P, Lopitiaux R, Soubrier M, Ristori JM, et al. Polyarticular septic arthritis. *Medicine (Baltimore)* 1993;72(5):296-310.

213. Berbari EF, Osmon DR, Duffy MC, Harmssen RN, Mandrekar JN, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis: the impact of medical and surgical therapy in 200 episodes. *Clin Infect Dis* 2006;42(2):216-23.
214. Taylor GD, Buchanan-Chell M, Kirkland T, McKenzie M, Wiens R. Bacteremic nosocomial pneumonia. A 7-year experience in one institution. *Chest* 1995;108(3):786-8.
215. Watanakunakorn C. Bacteremic *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1987;19(6):623-7.
216. Weinstein L. Life-threatening complications of infective endocarditis and their management. *Arch Intern Med* 1986;146(5):953-7.
217. Pintado V, Meseguer MA, Fortun J, Cobo J, Navas E, Quereda C, et al. Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(12):864-8.
218. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT, Frimodt-Moller N. *Staphylococcus aureus* meningitis. A review of 104 nationwide, consecutive cases. *Arch Intern Med* 1993;153(16):1902-8.
219. Ehni WF, Reller LB. Short-course therapy for catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1989;149(3):533-6.
220. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(6):1227-31.
221. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992;117(5):390-8.
222. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Ann Intern Med* 1982;97(4):496-503.
223. Johnson LB, Almoujahed MO, Ilg K, Maolood L, Khatib R. *Staphylococcus aureus* bacteremia: compliance with standard treatment, long-term outcome and predictors of relapse. *Scand J Infect Dis* 2003;35(11-12):782-9.
224. Mylotte JM, Tayara A. *Staphylococcus aureus* bacteremia: predictors of 30-day mortality in a large cohort. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1170-4.
225. McClelland RS, Fowler VG, Jr, Sanders LL, Gottlieb G, Kong LK, Sexton DJ, et al. *Staphylococcus aureus* Bacteremia Among Elderly vs Younger Adult Patients: Comparison of Clinical Features and Mortality. *Arch Intern Med* 1999;159(11):1244-1247.
226. Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, et al. Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(4):345-52.
227. Lesens O, Methlin C, Hansmann Y, Remy V, Martinot M, Bergin C, et al. Role of comorbidity in mortality related to *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(12):890-6.
228. Marra AR, Edmond MB, Forbes BA, Wenzel RP, Bearman GM. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2006;44(4):1342-6.
229. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
230. Kim SH, Park WB, Lee CS, Kang CI, Bang JW, Kim HB, et al. Outcome of inappropriate empirical antibiotic therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: analytical strategy using propensity scores. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(1):13-21.

231. Plowman R, Graves N, Griffin MA, Roberts JA, Swan AV, Cookson B, et al. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed. *J Hosp Infect* 2001;47(3):198-209.
232. Kim T, Oh PI, Simor AE. The economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(2):99-104.
233. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. *Emerg Infect Dis* 1999;5(1):9-17.
234. Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(6):408-11.
235. McHugh CG, Riley LW. Risk factors and costs associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(5):425-30.
236. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(2):166-74.
237. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(6):999-1005.
238. Shah NP, Reddy P, Paladino JA, McKinnon PS, Klepser ME, Pashos CL. Direct medical costs associated with using vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an economic model. *Curr Med Res Opin* 2004;20(6):779-90.
239. Meier PA, Fredrickson M, Catney M, Nettleman MD. Impact of a dedicated intravenous therapy team on nosocomial bloodstream infection rates. *Am J Infect Control* 1998;26(4):388-92.
240. Nathwani D. Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections on key health economic outcomes: does reducing the length of hospital stay matter? *J Antimicrob Chemother* 2003;51 Suppl 2:ii37-44.
241. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(7):1762-70.
242. Fluit AC, Schmitz FJ, Verhoef J. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(3):188-91.
243. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 8 ed. Villanova: PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003.
244. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama* 2001;285(6):785-95.
245. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983;5(1):35-53.
246. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20(6):864-74.

247. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31(4):1250-6.
248. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96(3):200-9.
249. Khare M, Keady D. Antimicrobial therapy of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(2):165-77.
250. Rolston KV, Bodey GP, Chow AW. Prospective, double-blind, randomized trial of teicoplanin versus vancomycin for the therapy of vascular access-associated bacteremia caused by gram-positive pathogens. *J Infect Chemother* 1999;5(4):208-212.

XII. Anexos.

1. Hoja de recogida de datos.

En la primera parte se recogen los datos de filiación del paciente así como los antecedentes personales más destacados.

Nº	420	Inic		NºHa	0	Servicio	
tfno		sexo		Fechnac:			
Fechaing:				Ambito nos. <input type="checkbox"/>			

Enfermedad de Base							
C. isquem	<input type="checkbox"/>	Enf. Cer.vas	<input type="checkbox"/>	Enf vasc per.	<input type="checkbox"/>	Diabetes	<input type="checkbox"/>
Valv. prot.	<input type="checkbox"/>	Prot. vasc.	<input type="checkbox"/>	prolmitr	<input type="checkbox"/>	valvAo	<input type="checkbox"/>
valvpMi	<input type="checkbox"/>						
Tumor sol.	<input type="checkbox"/>	Tumor sol MTX	<input type="checkbox"/>	Leuc/Linf	<input type="checkbox"/>	TOS	<input type="checkbox"/>
Tto inmunosup.	<input type="checkbox"/>	Esteroides	<input type="checkbox"/>	Ins.renal Cr	<input type="checkbox"/>	Dialisis	<input type="checkbox"/>
Enf. Tej. Conect.	<input type="checkbox"/>	lupu	<input type="checkbox"/>	EPO	<input type="checkbox"/>	Hep.cron/Cirr	<input type="checkbox"/>
Prot. artic.	<input type="checkbox"/>	microcr	<input type="checkbox"/>	coagulop	<input type="checkbox"/>	anemia	<input type="checkbox"/>
advp	<input type="checkbox"/>						
AR	<input type="checkbox"/>	Artr.Seron.	<input type="checkbox"/>	Artrosis	<input type="checkbox"/>	Osteop.	<input type="checkbox"/>
VIH	<input type="checkbox"/>						
Fx previa	<input type="checkbox"/>	tumoseo	<input type="checkbox"/>	metabos	<input type="checkbox"/>	matosteos	<input type="checkbox"/>
paget	<input type="checkbox"/>						

Motivo de ingreso:	
Insuficiencia renal en el ingreso	<input type="checkbox"/>

Segunda parte. En ella se reflejan los datos microbiológicos del episodio de la bacteriemia, así como las características clínicas y el diagnóstico sindrómico infeccioso. A continuación se reflejan los diferentes tratamientos recibidos y la evolución durante el ingreso.

Episodio de bacteriemia por <i>S. aureus</i>									
HC 1°	Fecha		N°set		N°bot.		SAOR	<input type="checkbox"/>	
HC 2°	Fecha		N°set		N°bot.		Polimicrobiana	<input type="checkbox"/>	
HC 3°	Fecha		N°set		N°bot.		HC control		
HC 4°	Fecha		N°set		N°bot.				
Características clínicas									
Fiebre		<input type="checkbox"/>	N° días		Leucocitosis	<input type="checkbox"/>	N° días		Sepsis
Cat. central			Cultivo +	<input type="checkbox"/>	Días fiebre		CT puesto		Tras retirar CT
Cat. perif		<input type="checkbox"/>	Cultivo +	<input type="checkbox"/>	Días fiebre		CT puesto		CT retirado
Síndrome inf									
Antibiótico 1		Dos día (g)		Inicio		Fin		<input type="checkbox"/>	S in vitro
Antibiótico 2		Dos día (g)		Inicio		Fin		<input type="checkbox"/>	S invitro
Antibiótico 3		Dos día (g)		Inicio		Fin		<input type="checkbox"/>	S in vitro
Antibiótico 4		Dos día (g)		Inicio		Fin		<input type="checkbox"/>	S in vitro
Manejo Cx								Bacteriemia complicada	<input type="checkbox"/>
Inicio tto indicado SAOS:			Inicio tto eficaz SAOS:			Inicio tto indicado SAOR:			
Fin tto indicado SAOS:			Fin tto eficaz SAOS:			Fin tto indicado SAOR:			
Dosis adecuada tto		<input type="checkbox"/>	Duración adecuada total:			Duración adecuada indicada:			
Nuevo Cat para tto?			Efectos 2° Abt IV			toleroral		<input type="checkbox"/>	
fechalta:			Fecha estim alta sin ev.			Fecha estimada switch			
Evolución			Complicaciones postbacteriemia		<input type="checkbox"/>	Superv 30 d.			

Tercera parte. Se recogen los datos de la evolución a largo plazo, haciendo especial mención a las complicaciones osteoarticulares a largo plazo.

Complicaciones a largo plazo			
Seguimiento	<input type="text"/>		
Seguim. Tfno	<input type="checkbox"/>	Complicinfecnoaureus	<input type="checkbox"/>
Complicación 1	<input type="text"/>	Fecha	<input type="text"/>
Complicación 2	<input type="text"/>	Fecha	<input type="text"/>
Complicación 3	<input type="text"/>	Fecha	<input type="text"/>
Complicación 4	<input type="text"/>	Fecha	<input type="text"/>
Infección osteoarticular		<input type="checkbox"/>	
artritis	<input type="text"/>	espond	<input type="text"/>
osteom	<input type="text"/>		
Evolución complicacion	<input type="text"/>		
Supervivencia en seguimiento			
30 días	<input type="text"/>	6m	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	12m	<input type="text"/>
18	<input type="text"/>	2a	<input type="text"/>
Fecha exitus		<input type="text"/>	
Notas			
<div style="border: 1px solid black; height: 100px;"></div>			

2. Diferencia de estancia media comparada con GRD sin infección por *S. aureus*

GRD	CDM	DIAGNÓSTICO	POBLACIÓN MUESTRAL			CASOS 2002-2005		DIFERENCIA ESTANCIA MEDIA	VARIACIÓN (%) DE LA ESTANCIA
			Nº CASOS	SUMA DE ESTANCIA	ESTANCIA MEDIA	SUMA DE ESTANCIA	ESTANCIA MEDIA		
1	1	CRANEOTOMIA EDAD>17 EXCEPTO POR TRAUMA	4	141	35,3	694,00	20,55	14,70	72%
101	4	OTROS DIAGNOSTICOS DE APARATO RESPIRATORIO CON CC	1	12	12,0	725,00	10,71	1,29	12%
103	0	TRASPLANTE CARDIACO	1	58	58,0	72,00	33,94	24,06	71%
104	5	PROC. SOBRE VALV. CARDIACAS & OTROS PROC. CARDIOTORACICOS MAYORES CON CAT. CARDIACO	2	142	71,0	371,00	16,22	54,78	338%
105	5	PROC. SOBRE VALV. CARDIACAS & OTROS PROC. CARDIOTORACICOS MAYORES SIN CAT. CARDIACO	2	91	45,5	433,00	15,01	30,49	203%
107	5	BYPASS CORONARIO SIN ACTP Y CON CATETERISMO CARDIACO	1	58	58,0	309,00	17,29	40,71	235%
110	5	PROCEDIMIENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES CON CC	1	29	29,0	198,00	15,41	13,59	88%
113	5	AMPUTACION POR TRAST.CIRCULATORIOS EXCEPTO M.SUPERIOR Y DEDOS DEL PIE	2	169	84,5	224,00	23,43	61,07	261%
115	5	IMPLANT. MARCAPASOS CARD. PERM. CON IAM, F. CARDIACO, SHOCK, DESFIB. O SUST. GENERADOR	1	19	19,0	46,00	14,48	4,52	31%
116	5	IMPLANT. MARCAPASOS CARD. PERM. SIN IAM, F. CARDIACO, SHOCK, DESFIB. O SUST. GENERADOR	1	42	42,0	682,00	8,79	33,21	378%
122	5	TRAST.CIRCULATORIOS CON IAM SIN COMPL. MAYORES ALTA CON VIDA	1	30	30,0	289,00	13,21	16,79	127%
123	5	TRAST.CIRCULATORIOS CON IAM, EXITUS	1	23	23,0	107,00	6,79	16,21	239%
125	5	TRAST.CIRCULATORIOS EXCEPTO IAM, CON CATETERISMO SIN DIAG. COMPLEJO	1	2	2,0	1283,00	7,00	-5,00	-71%
126	5	ENDOCARDITIS AGUDA & SUBAGUDA	2	70	35,0	12,00	23,67	11,33	48%
127	5	INSUFICIENCIA CARDIACA & SHOCK	1	13	13,0	1439,00	12,21	0,79	6%
130	5	TRASTORNOS VASCULARES PERIFERICOS CON CC	1	16	16,0	193,00	10,10	5,90	58%
139	5	ARRITMIAS CARDIACAS & TRASTORNOS DE CONDUCCION SIN CC	1	56	56,0	373,00	6,38	49,62	777%
14	1	TRASTORNOS CEREBROVASCULARES ESPECIFICOS EXCEPTO AIT & HEMORRAGIA INTRACRANEAL	2	52	26,0	840,00	16,98	9,03	53%

141	5	SINCOPE & COLAPSO CON CC	1	11	11,0	195,00	12,83	-1,83	-14%
144	5	OTROS DIAGNOSTICOS DE APARATO CIRCULATORIO CON CC	1	50	50,0	144,00	13,07	36,93	283%
146	6	RESECCION RECTAL CON CC	3	107	35,7	138,00	24,70	10,96	44%
147	6	RESECCION RECTAL SIN CC	2	63	31,5	106,00	17,73	13,77	78%
148	6	PROCEDIMIENTOS MAYORES DE INTESTINO DELGADO & GRUESO CON CC	4	139	34,8	539,00	24,42	10,33	42%
154	6	PROCEDIMIENTOS SOBRE ESTOMAGO, ESOFAGO & DUODENO EDAD>17 CON CC	2	106	53,0	219,00	26,02	26,98	104%
155	6	PROCEDIMIENTOS SOBRE ESTOMAGO, ESOFAGO & DUODENO EDAD>17 SIN CC	1	22	22,0	380,00	11,60	10,40	90%
170	6	OTROS PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS SOBRE APARATO DIGESTIVO CON CC	1	74	74,0	146,00	19,86	54,14	273%
174	6	HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL CON CC	1	12	12,0	498,00	12,20	-0,20	-2%
175	6	HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SIN CC	1	25	25,0	784,00	8,17	16,83	206%
182	6	ESOFAGITIS, GASTROENTERITIS & TRAST.DIGEST. MISCELANEOS EDAD>17 CON CC	1	29	29,0	335,00	11,70	17,30	148%
191	7	PROCEDIMIENTOS SOBRE PANCREAS, HIGADO & DERIVACION CON CC	1	46	46,0	185,00	29,18	16,82	58%
193	7	PROC.S. VIA BILIAR EXCEPTO COLECISTECTOMIA SOLO, CON O SIN ECB CON CC	1	81	81,0	97,00	28,66	52,34	183%
2	1	CRANEOTOMIA POR TRAUMA EDAD>17	1	54	54,0	82,00	18,22	35,78	196%
20	1	INFECCION DEL SISTEMA NERVIOSO EXCEPTO MENINGITIS VIRICA	1	87	87,0	168,00	16,85	70,15	416%
203	7	NEOPLASIA MALIGNA DE SISTEMA HEPATOBILIAR O DE PANCREAS	1	35	35,0	661,00	11,31	23,69	210%
205	7	TRASTORNOS DE HIGADO EXC. N.MALIGNA, CIRROSIS, HEPATITIS ALCOHOLICA CON CC	2	59	29,5	922,00	9,26	20,24	219%
208	7	TRASTORNOS DEL TRACTO BILIAR SIN CC	1	18	18,0	1061,00	8,98	9,02	101%
209	8	REIMPLANTACION MAYOR ARTICULACION & MIEMBRO EXTR.INFERIOR, EXCEPTO CADERA SIN CC	1	25	25,0	1250,00	9,27	15,73	170%
210	8	PROC. DE CADERA & FEMUR EXCEPTO ARTICULACION MAYOR EDAD>17 CON CC	4	365	91,3	397,00	18,43	72,82	395%
211	8	PROC. DE CADERA & FEMUR EXCEPTO ARTICULACION MAYOR EDAD>17 SIN CC	1	107	107,0	1223,00	13,16	93,84	713%
213	8	AMPUTACION POR TRASTORNOS MUSCULOESQUELETICOS & TEJIDO CONECTIVO	2	213	106,5	32,00	29,50	77,00	261%

232	8	ARTROSCOPIA	1	36	36,0	176,00	3,52	32,48	922%
239	8	FRACTURAS PATOLOGICAS & NEOPLASIA MALIGNA MUSCULOESQUELETICA & T.CONECTIVO	1	13	13,0	502,00	8,54	4,46	52%
242	8	ARTRITIS SEPTICA	1	28	28,0	20,00	15,70	12,30	78%
243	8	PROBLEMAS MEDICOS DE LA ESPALDA	1	40	40,0	327,00	9,17	30,83	336%
270	9	OTROS PROCEDIMIENTOS SOBRE PIEL, T.SUBCUTANEO & MAMA SIN CC	1	16	16,0	964,00	3,45	12,55	364%
272	9	TRASTORNOS MAYORES DE PIEL CON CC	1	8	8,0	48,00	11,46	-3,46	-30%
273	9	TRASTORNOS MAYORES DE PIEL SIN CC	2	57	28,5	176,00	9,55	18,95	198%
288	10	PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS PARA OBESIDAD	1	25	25,0	183,00	9,17	15,83	173%
294	10	DIABETES EDAD>35	1	33	33,0	256,00	10,64	22,36	210%
302	0	TRASPLANTE RENAL	1	58	58,0	505,00	19,63	38,37	196%
315	11	OTROS PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS SOBRE RIÑON & TRACTO URINARIO	1	69	69,0	365,00	7,91	61,09	773%
316	11	INSUFICIENCIA RENAL	1	21	21,0	896,00	6,51	14,49	223%
318	11	NEOPLASIAS DE RIÑON & TRACTO URINARIO CON CC	1	23	23,0	97,00	14,59	8,41	58%
331	11	OTROS DIAGNOSTICOS DE RIÑON & TRACTO URINARIO EDAD>17 CON CC	1	22	22,0	167,00	12,34	9,66	78%
370	14	CESAREA, CON COMPLICACIONES	1	119	119,0	408,00	10,83	108,17	999%
371	14	CESAREA, SIN COMPLICACIONES	3	54	18,0	3431,00	6,30	11,70	186%
374	14	PARTO CON ESTERILIZACION Y/O DILATACION & LEGRADO	1	10	10,0	178,00	5,16	4,84	94%
376	14	DIAGNOSTICOS POST-PARTO & POST-ABORTO SIN PROCEDIMIENTO QUIRURGICO	1	11	11,0	320,00	4,99	6,01	121%
395	16	TRASTORNOS DE LOS HEMATIES EDAD>17	2	34	17,0	550,00	6,66	10,34	155%
398	16	TRASTORNO DE S.RETICULOENDOTELIAL & INMUNITARIOS CON CC	1	16	16,0	251,00	7,67	8,33	109%
399	16	TRASTORNO DE S.RETICULOENDOTELIAL & INMUNITARIOS SIN CC	1	6	6,0	232,00	5,13	0,87	17%
4	1	PROCEDIMIENTOS ESPINALES	1	25	25,0	70,00	19,09	5,91	31%
401	17	LINFOMA & LEUCEMIA NO AGUDA CON OTROS PROC.QUIRURGICOS CON CC	2	82	41,0	52,00	31,23	9,77	31%
403	17	LINFOMA & LEUCEMIA NO AGUDA CON CC	3	194	64,7	217,00	22,20	42,47	191%
415	18	PROC.QUIRURGICO POR ENFERMEDADES INFECCIOSAS & PARASITARIAS	4	163	40,8	168,00	18,10	22,65	125%
416	18	SEPTICEMIA EDAD>17	3	33	11,0	172,00	9,38	1,62	17%

418	18	INFECCIONES POSTOPERATORIAS & POSPOSTRAUMATICAS	2	72	36,0	310,00	12,83	23,17	181%
423	18	OTROS DIAGNOSTICOS DE ENFERMEDAD INFECCIOSA & PARASITARIA	4	79	19,8	169,00	11,68	8,07	69%
453	21	COMPLICACIONES DE TRATAMIENTO SIN CC	1	39	39,0	267,00	6,70	32,30	482%
464	23	SIGNOS & SINTOMAS SIN CC	1	17	17,0	119,00	5,74	11,26	196%
468	0	Procedimiento quirúrgico extensivo sin relación con diagnóstico principal	1	132	132,0	61,00	34,03	97,97	288%
470	0	No agrupable	5	86	17,2	2465,00	9,76	7,44	76%
471	8	PROC.MAYORES SOBRE ARTICULACION M.INFERIOR, BILATERAL O MULTIPLE	1	77	77,0	14,00	47,64	29,36	62%
475	4	DIAGNOSTICOS DEL SISTEMA RESPIRATORIO CON VENTILACION ASISTIDA	1	12	12,0	550,00	13,24	-1,24	-9%
478	5	OTROS PROCEDIMIENTOS VASCULARES CON CC	1	13	13,0	145,00	14,21	-1,21	-9%
480	0	TRASPLANTE HEPATICO	1	62	62,0	273,00	30,54	31,46	103%
483	0	TRAQUEOSTOMIA, EXCEPTO POR TRASTORNOS DE BOCA, LARINGE O FARINGE	10	729	72,9	465,00	61,14	11,76	19%
530	1	CRANEOTOMIA CON CC MAYOR	3	197	65,7	216,00	33,99	31,68	93%
531	1	PROCEDIMIENTOS SISTEMA NERVIOSO EXCEPTO CRANEOTOMIA CON CC MAYOR	1	38	38,0	56,00	28,18	9,82	35%
533	1	OTROS TRAST. SISTEMA NERVIOSO EXC. AIT, CONVULSIONES & CEFALEA CON CC MAYOR	4	139	34,8	623,00	20,66	14,09	68%
538	4	PROCEDIMIENTOS TORACICOS MAYORES CON CC MAYOR	2	69	34,5	147,00	16,53	17,97	109%
540	4	INFECCIONES & INFLAMACIONES RESPIRATORIAS CON CC MAYOR	3	62	20,7	198,00	17,54	3,13	18%
541	4	TRAST.RESPIRATORIOS EXC. INFECCIONES, BRONQUITIS, ASMA CON CC MAYOR	5	245	49,0	3436,00	13,03	35,97	276%
542	4	BRONQUITIS & ASMA CON CC MAYOR	1	24	24,0	868,00	5,86	18,14	309%
543	5	TRAST.CIRCULATORIOS EXCEPTO IAM, ENDOCARDITIS, ICC & ARRITMIA CON CC MAYOR	7	182	26,0	553,00	15,69	10,31	66%
544	5	ICC & ARRITMIA CARDIACA CON CC MAYOR	2	31	15,5	970,00	15,05	0,45	3%
545	5	PROCEDIMIENTO VALVULAR CARDIACO CON CC MAYOR	5	392	78,4	245,00	27,10	51,30	189%
546	5	BYPASS CORONARIO CON CC MAYOR	2	72	36,0	102,00	20,01	15,99	80%
548	5	IMPLANTACION O REVISION DE MARCAPASOS CARDIACO CON CC MAYOR	1	38	38,0	70,00	17,30	20,70	120%

549	5	PROCEDIMIENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES CON CC MAYOR	1	35	35,0	202,00	26,74	8,26	31%
550	5	OTROS PROCEDIMIENTOS VASCULARES CON CC MAYOR	2	31	15,5	311,00	20,94	-5,44	-26%
551	6	ESOFAGITIS, GASTROENTERITIS & ULCERA NO COMPLICADA CON CC MAYOR	1	77	77,0	243,00	16,36	60,64	371%
552	6	TRAST. AP. DIGESTIVO EXCEPTO ESOF., GASTROENT. & ULC.NO COMPL. CON CC MAYOR	7	233	33,3	577,00	18,72	14,57	78%
553	6	PROC.AP.DIGEST. EXCEPTO HERNIA & PROC.MAYOR ESTOMAGO O INTEST. CON CC MAYOR	7	272	38,9	268,00	26,29	12,56	48%
555	7	PROC. PANCREAS, HIGADO & OTROS VIA BILIAR EXC. TRASPL.HEPATICO CON CC MAYOR	5	259	51,8	166,00	39,23	12,57	32%
557	7	TRASTORNOS HEPATOBILIARES Y DE PANCREAS CON CC MAYOR	9	410	45,6	847,00	19,13	26,43	138%
558	8	PROC.MUSCULOESQUELETICO MAYOR EXC. ARTIC.MAYOR BILATERAL O MULTIPLE CON CC MAYOR	6	311	51,8	308,00	30,06	21,77	72%
560	8	TRAST.MUSCULOESQ.EXC.OSTEOMIEL.,ART.SEPTICA & TRAST.T.CONECT. CON CC MAYOR	3	108	36,0	125,00	16,91	19,09	113%
561	8	OSTEOMIELITIS, ARTRITIS SEPTICA & TRAST.T.CONECT. CON CC MAYOR	1	67	67,0	160,00	14,84	52,16	351%
562	9	TRASTORNOS MAYORES DE PIEL & MAMA CON CC MAYOR	2	79	39,5	29,00	12,24	27,26	223%
564	9	PROCEDIMIENTOS SOBRE PIEL & MAMA CON CC MAYOR	2	139	69,5	111,00	17,50	52,00	297%
565	10	PROCEDIMIENTOS ENDOCR.,NUTRIC. & METAB. EXC.AMPUTACION M.INF. CON CC MAYOR	1	36	36,0	57,00	28,30	7,70	27%
566	10	TRAST. ENDOCRINO, NUTRIC. & METAB. EXC. TRAST. DE INGESTA O CF CON CC MAYOR	3	55	18,3	181,00	15,12	3,21	21%
567	11	PROCEDIMIENTOS RIÑON & TRACTO URINARIO EXCEPTO TRASPLANTE RENAL CON CC MAYOR	5	210	42,0	294,00	26,54	15,46	58%
569	11	TRAST. DE RIÑON & TRACTO URINARIO EXCEPTO INSUFICIENCIA RENAL CON CC MAYOR	1	24	24,0	322,00	15,06	8,94	59%
575	16	PROCEDIMIENTOS S. SANGRE, ORGANOS HEMOPOYETICOS & INMUNOLOGICOS CON CC MAYOR	2	59	29,5	26,00	19,38	10,12	52%
576	17	LEUCEMIA AGUDA CON CC MAYOR	2	68	34,0	88,00	39,01	-5,01	-13%
577	17	TRAST. MIELOPROLIFERATIVO & NEO. MAL	1	35	35,0	43,00	14,72	20,28	138%

		DIFERENCIADA CON CC MAYOR							
578	17	LINFOMA & LEUCEMIA NO AGUDA CON CC MAYOR	1	42	42,0	139,00	30,50	11,50	38%
579	17	PROCEDIMIENTOS PARA LINFOMA, LEUCEMIA & TRAST.MIELOPROLIFERATIVO CON CC MAYOR	1	44	44,0	42,00	39,83	4,17	10%
580	18	INFECCIONES & PARASITOSIS SISTEMICAS EXCEPTO SEPTICEMIA CON CC MAYOR	3	52	17,3	162,00	16,67	0,66	4%
581	18	PROCEDIMIENTOS PARA INFECCIONES & PARASITOSIS SISTEMICAS CON CC MAYOR	7	480	68,6	84,00	38,75	29,82	77%
583	21	PROCEDIMIENTOS PARA LESIONES EXCEPTO TRAUMA MULTIPLE CON CC MAYOR	1	69	69,0	73,00	30,99	38,01	123%
584	18	SEPTICEMIA CON CC MAYOR	4	97	24,3	126,00	14,52	9,73	67%
585	6	PROCEDIMIENTO MAYOR ESTOMAGO,ESOFAGO,DUODENO,I.DELGADO & GRUESO CON CC MAYOR	11	640	58,2	578,00	33,34	24,84	75%
586	3	TRASTORNOS ORALES Y BUCALES CON CC MAYOR, EDAD > 17	5	153	30,6	106,00	16,10	14,50	90%
64	3	NEOPLASIA MALIGNA DE OIDO, NARIZ, BOCA & GARGANTA	1	31	31,0	156,00	12,24	18,76	153%
651	14	CESAREA DE ALTO RIESGO SIN CC	1	37	37,0	1082,00	7,48	29,52	395%
704	24	HIV CON PROCED. QUIRURGICO SIN DIAGNOSTICO RELACIONADO MAYOR	1	14	14,0	28,00	26,29	-12,29	-47%
710	24	HIV CON DIAG MAYORES RELACIONADOS CON DIAG MAYORES MULT. O SIGNIF. SIN TB	2	29	14,5	120,00	18,23	-3,73	-20%
714	24	HIV CON DIAGNOSTICO RELACIONADO SIGNIFICATIVO	1	28	28,0	216,00	15,56	12,44	80%
716	24	HIV SIN OTROS DIAGNOSTICOS RELACIONADOS	1	55	55,0	123,00	6,41	48,59	757%
750	20	ABUSO O DEPENDENCIA DE ALCOHOL, CON CC	1	3	3,0	81,00	13,22	-10,22	-77%
758	8	PROCEDIMIENTOS SOBRE ESPALDA & CUELLO EXC. FUSION ESPINAL SIN CC	1	57	57,0	516,00	10,42	46,58	447%
767	1	ESTUPOR & COMA TRAUMATICOS, COMA<1H, EDAD>17 SIN CC	1	28	28,0	128,00	9,00	19,00	211%
786	3	PROCEDIMIENTOS MAYORES SOBRE CABEZA & CUELLO POR NEOPLASIA MALIGNA	1	82	82,0	179,00	21,59	60,41	280%
79	4	INFECCIONES & INFLAMACIONES RESPIRATORIAS EDAD>17 CON CC	1	21	21,0	73,00	16,84	4,16	25%
792	25	CRANEOTOMIA POR TRAUMA MULTIPLE SIGNIF. CON CC MAYOR NO TRAUMATICA	1	37	37,0	9,00	15,11	21,89	145%
793	25	PROC. POR TRAUMA MULTIPLE SIGNIF. EXC.	1	22	22,0	83,00	30,45	-8,45	-28%

		CRANEOTOMIA CON CC MAYOR NO TRAUMATICA							
794	25	DIAGNOSTICO DE TRAUMA MULTIPLE SIGNIFICATIVO CON CC MAYOR NO TRAUMATICA	1	34	34,0	32,00	14,13	19,88	141 %
796	5	REVASCULARIZACION EXTREMIDAD INFERIOR CON CC	2	52	26,0	149,00	23,72	2,28	10%
812	5	MALFUNCION, REACCION O COMPL. DE DISPOSITIVO O PROC. CARDIAC. O VASCULAR	4	85	21,3	229,00	10,50	10,75	102%
813	6	GASTROENTERITIS NO BACTERIANA Y DOLOR ABDOMINAL EDAD > 17 CON CC	1	12	12,0	182,00	10,19	1,81	18%
817	8	SUSTITUCION DE CADERA POR COMPLICACIONES	3	223	74,3	283,00	20,77	53,56	258%
818	8	SUSTITUCION DE CADERA EXCEPTO POR COMPLICACIONES	1	23	23,0	1192,00	13,39	9,61	72%
820	11	MALFUNCION, REACCION O COMPL. DE DISPOSITIVO, INJERTO O TRANSPLANTE GENITOURINARIO	2	35	17,5	454,00	7,84	9,66	123%
89	4	NEUMONIA SIMPLE & PLEURITIS EDAD>17 CON CC	1	16	16,0	474,00	12,06	3,94	33%

Esta tabla muestra los GRD diagnósticos de la muestra con la CDM (categoría diagnóstica mayor) asociada. Se ha respetado la descripción original diagnóstica a pesar de contar con abreviaturas. A continuación se muestra el número de pacientes de la muestra con cada uno de los GRD, así como la suma de días de estancia y la media para cada GRD. Después se muestra el número de casos y la estancia media de esos GRD calculada para los pacientes ingresados en el Hospital 12 de Octubre entre los años 2002-2005. Finalmente se muestra la diferencia en días de la estancia media entre los pacientes de la muestra y el control hospitalario y la variación en porcentaje de la estancia media.